Univerzita Karlova v Praze

2. Lékařská fakulta

Hypertermie v léčbě lokálně pokročilého nebo recidivujícího karcinomu prsu

Úloha radiologického asistenta

bakalářská práce

Vedoucí práce: odb. as. MUDr. Jiří Kubeš

2008 Andrea Pešulová

Čestné prohlášení

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci na téma **Hypertermie v léčbě lokálně pokročilého nebo recidivujícího karcinomu prsu** vypracovala samostatně a použila jen pramenů, které cituji a uvádím v přiložené bibliografii.

V Praze 27. 3. 2008

……

Podpis autorky

Poděkování

Děkuji odb. as. MUDr. Jiřímu Kubešovi za cenné rady, podněty a připomínky při zpracování mé bakalářské práce. Dále bych ráda poděkovala radiologickým asistentům, hlavně Petře Karáskové, DiS z Ústavu radiační onkologie FN Bulovka, za pomoc při sběru údajů.

…….....

Podpis autorky

Abstrakt

As the subject of my bachelor's thesis I have selected hyperthermia as an instrument in the treatment of local advanced or recurrent breast cancer.

In separate chapters I describe the anatomy, epidemiology, aetiological factors, clinical symptoms, diagnostic screening, and principal characteristics of local advanced or recurrent carcinoma, their TNM classification and therapeutic options.

The bulk of my work is devoted to hyperthermia. I describe hyperthermia as an anti-tumour therapeutic modality, which utilizes the warming of tissue to a temperature of 40 – 44 ˚C. Hyperthermia is deployed locally, partially or generally (whole body). It is combined with other treatment possibilities, such as radiotherapy, chemotherapy, etc. In particular cases of advanced or recurrent tumours, treatment results are much improved by the combined use of hyperthermia with radiotherapy or chemotherapy.

I go on to describe the history of hyperthermia, the mechanisms for its effectiveness in terms of tissue and immunology and DNA repair, the technical equipment necessary for its implementation, results of clinical trials, and side-effects.

Hyperthermia is deployed in a small number of centres in the Czech Republic, namely Hradec Králové and Prague. In Hradec Králové, ultrasound warming is used, while the Prague centre uses microwave. Microwave thermotherapy has been used in the Czech Republic since 1982. The radiation oncology centre for the complex diagnosis and treatment of malignant tumours is currently at a very high standard. As part of the Bulovka faculty hospital it is one of the largest centres in the area of treatment of malignancy (malignant tumours).

In my work I have focused on the current state of hyperthermia at the radiation oncology centre at FNB (Bulovka faculty hospital). Here I have had the opportunity to participate in hyperthermic applications and track the treatment progress of a number of patients. The most frequent indications in this centre are advanced tumours of the head and neck and local advanced or recurrent carcinomas of the breast. These two diagnoses comprise approximately 80% of all patients under treatment. The remainder comprises a

varied range of tumour disease. Therapy takes place once a week, immediately after radiation, for one hour.

The purpose of my work is to demonstrate a higher success rate in the treatment of breast cancer in cases where hyperthermia therapy is deployed.

Obsah

1. Úvod ……1 - 2
2. Anatomie prsu ……...3
3. Karcinom prsu ……...4
3. 1. Výskyt karcinomu prsu ve světě a v ČR……...4 - 5
3. 2. Nejčastější lokalizace nádoru……...5
3. 3. Etiologické faktory……..5
3. 4. Diagnostika karcinomu prsu…….....5 - 6
3. 5. Stanovení klinického stadia……7 - 8
4. Lokálně pokročilý karcinom prsu……8 - 9
4. 1. Primární chemoterapie……...10
4. 2. Kombinovaná léčba……10
4. 3. Konzervativní chirurgická léčba…….10
5. Lokální recidiva……..11
5. 1. Léčba lokální recidivy…….....11
6. Historie hypertermie…….....12
6. 1. Historie pracoviště hypertermie ÚRO 1. LF UK a FN Na Bulovce…...16
7. Mechanizmy účinku hypertermie…….....17
7. 1. Přímé poškození buněk teplem…….....18
7. 2. Reakce buněk na tepelný stres……..18
8. Biologické principy hypertermie……..19 - 20
9. Hypertermie a radioterapie……...20
10. Hypertermie a chemoterapeutika……....20 - 21
11. Sekvence kombinace hypertermie a radioterapie……...21
12. Sekvence kombinace hypertermie a chemoterapie…….21
13. Přenos energie……22
13. 1. Mikrovlnný ohřev……22
13. 2. Ultrazvukový ohřev…….22 - 23
13. 3. Další možnosti ohřevu…….23

14. Provádění hypertermie……..... 24
14. 1. Blok zajišťující ohřev – výkonný člen…….. 24
14. 2. Měření teploty – termometrický systém……... 24 - 25
14. 3. Řídící blok – plánovací systém…… 25 - 26
15. Náplň práce radiologického asistenta…….. 27
15. 1. Postup aplikace…… 27
15. 2. Úkoly asistenta v průběhu HT……. 27
15. 3. Sledování v průběhu léčby……..... 27
16. Klinické studie……. 28 - 30
17. Výsledky léčby na ÚRO 1. LF UK a FN Na Bulovce……..31 - 32
18. Aktuální stav pracoviště hypertermie na ÚRO 1. LF UK a FN Na Bulovce....33
19. Nežádoucí účinky hypertermie……..34
20. Závěr……..35
21. Seznam použité literatury……..36
22. Přílohy ……..37 - 42

1. Úvod

Vzhledem k vzrůstající incidenci nádorového onemocnění u nás i ve světě je výzkum možností léčby těchto chorob pečlivě sledován nejen odbornou, ale i laickou veřejností.

Rakovina je nazývána problémem století a úmrtnost obyvatelstva na tuto chorobu je „překonána“ pouze úmrtností na srdečně cévní onemocnění. Asi každý z nás měl možnost se seznámit s programy, které si kladou za cíl odstranit tuto zákeřnou nemoc. Touto činností se zabývá velký počet organizací, které se snaží zajistit hlavně osvětu a prevenci.

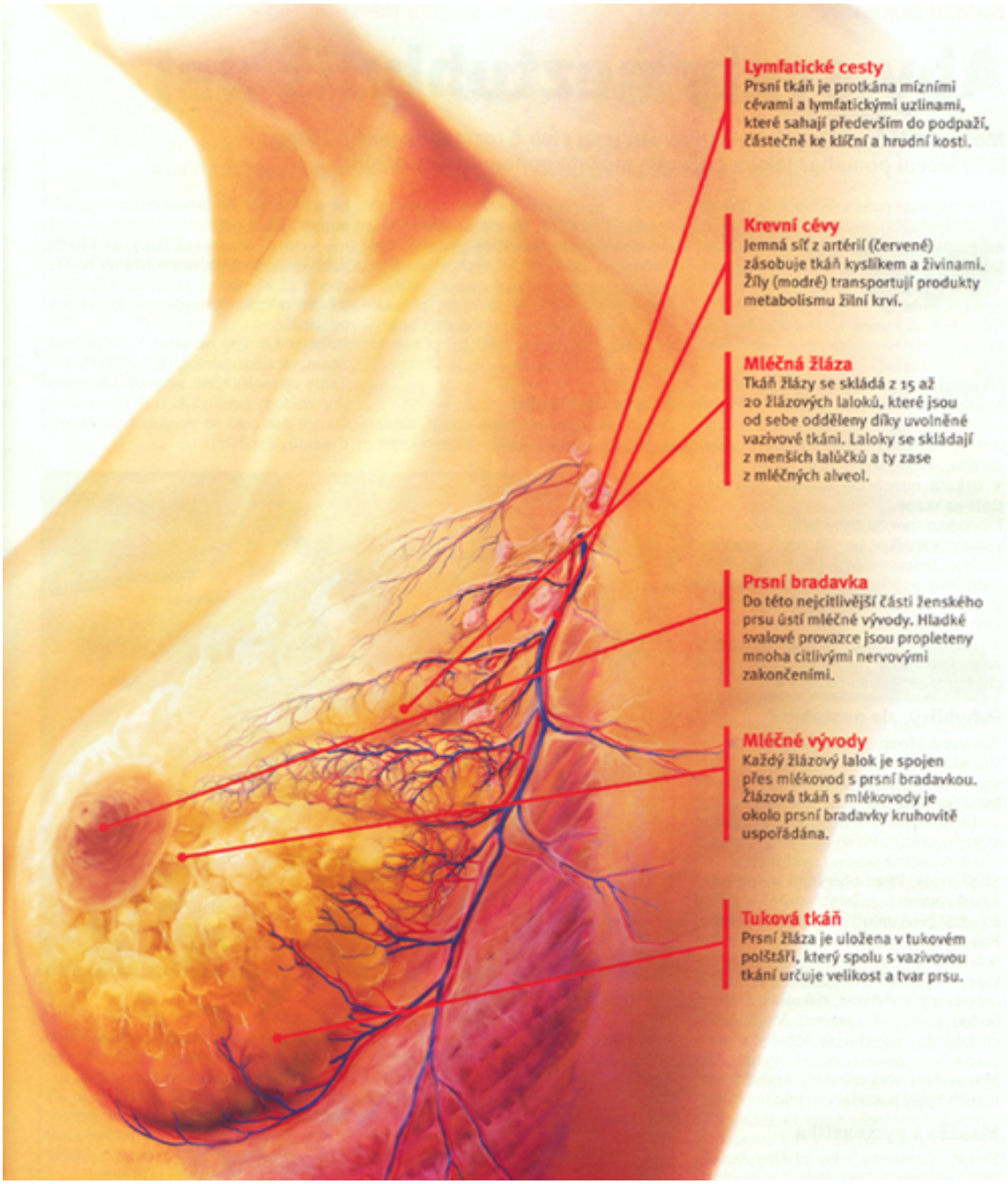
Na hledání nových způsobů prevence, včasné diagnostiky a léčebných metod se podílí velký okruh vědců různých specializací. Mezi nimi stojí na čelním místě radiační terapeuti, v jejichž péči jsou asi dvě třetiny onkologicky nemocných pacientů.

V léčbě těchto onemocnění bylo v posledních desetiletích dosaženo významného pokroku. Zásluhu na tom má mimo jiné především záchyt v časnějších stadiích onemocnění, rozvoj a pokroky v chirurgických a anestesiologických technikách, zdokonalení a rozvoj technik radioterapie (IMRT, používání radiosensibilizátorů) s větší možností šetření zdravých tkání a aplikace vyšších ložiskových dávek do oblasti nádorového ložiska, pokrok ve výzkumu cytostatických látek a biologické léčby a hlavně pak zlepšení výsledků kombinací výše zmíněných metod, při současném snížení jejich vedlejších účinků.

Navzdory výrazným pokrokům v léčbě nádorových onemocnění, představují závažný léčebný problém pokročilá stadia a recidivy. Léčebné výsledky i při kombinaci moderních léčebných metod nemusí být vždy uspokojivé a proto dochází v rámci kombinované léčby ke hledání dalších potenciátorů již dostupných léčebných metod a jejich kombinací. Mezi takové významné potenciátory, především radioterapie a chemoterapie, patří metoda nazývaná **hypertermie** nebo termoterapie. Jde o metodu léčby nádorových onemocnění pomocí zvýšení teploty v oblasti nádoru na teplotu zpravidla vyšší než 40°C (41- 45°C). Při těchto teplotách dochází ke zvýšenému prokrvení tkání s následnými přímými i nepřímými účinky na nádorové buňky a tkáně.

Zvláště u pokročilých nebo recidivujících nádorových onemocnění, lze kombinací hypertermie s radioterapií a/nebo chemoterapií dosáhnout významného zlepšení léčebných výsledků.

2. Anatomie prsu



Obr. 1. Anatomie prsu [13]

3. Karcinom prsu

Termínem karcinom prsu jsou označovány různé histologické formy maligních nádorů vznikajících z epiteliálních buněk mléčné žlázy. Jednotlivé typy se liší klinickým a radiologickým nálezem, biologickými vlastnostmi a aktivitou.

Navzdory těmto odlišnostem mají společné to, že infiltrují maligními buňkami prsní žlázu, mají schopnost invaze do okolních struktur a tvorby vzdálených metastáz.

Růst nádoru je velmi často závislý na hormonální stimulaci, z čehož plyne i možnost využití hormonální léčby.

Karcinomy prsu jsou středně chemosenzitivní a radiosenzitivní, takže tyto léčebné postupy jsou spolu s hormonoterapií používány jak v rámci adjuvantní či neoadjuvantní léčby operabilních stadií nemoci, tak v rámci paliativní léčby inoperabilních či metastatických nálezů.[2]

3. 1. Výskyt karcinomu prsu ve světě a v ČR

Karcinom prsu je nejčastějším zhoubným onemocněním ženské populace a zároveň je druhou nejčastější příčinou úmrtí na nádor po rakovině plic.

Ve světě bylo v roce 1999 hlášeno 796 000 nových případů – výskyt karcinomu prsu každým rokem roste o 1 – 2 %.

Zatímco u nás bylo v roce 1977 hlášeno 2751 zhoubných novotvarů prsu, v roce 2002 to již bylo 5224 nových onemocnění, tj. o 89,9 % více. V přepočtu na 100 000 žen to představuje 99,8 případů.

Srovnáváme-li výskyt podle věkových skupin (rok 2002), první hlášená nová onemocnění na diagnózu C50 u žen jsou ve věkové skupině 20 - 24 let (2 hlášená nová onemocnění, tj. 0,5 na 100 000 žen příslušné věkové skupiny), potom dochází k postupnému vzestupu, s nejvyšším absolutním počtem ve věkové skupině 55 - 59 let (720 hlášených nových ZN prsu, tj. 198,3 na 100 000 žen příslušné věkové skupiny), v přepočtu na 100 000 žen byl nejvyšší počet hlášených nových onemocnění ve věkové skupině 85 a více let (324,9).

Počet hlášených nových onemocnění ZN prsu výrazně vzrůstá, ale úmrtnost od roku 1990 (s výjimkou roku 1995) zůstává prakticky nezměněna. V roce 2001 zemřelo na toto onemocnění 1 893 žen (tj. 36,1 na 100 000 žen) a v roce 2002 to bylo 1965 žen (tj. 37,5 na 100 000 žen). Poměr incidence na 100 000 žen na ZN prsu a mortality na ZN prsu roste, což je pozitivní jev, v roce 1970 činil 1,6 a v roce 2001 a 2002 to bylo 2,7. Tyto výsledky lze přičítat včasnému záchytu - díky vyšší informovanosti veřejnosti (samovyšetřování prsů, různé vzdělávací akce pro veřejnost), preventivním kontrolám u lékaře, screeningu, mamografickým i sonografickým vyšetřením a úspěšné léčbě.[7]

3. 2. Nejčastější lokalizace nádoru

Nejčastěji jsou postiženy laterální horní kvadrant (45%) a centrální, retroareolární oblasti (25%). Ve zbývajících třech kvadrantech výskyt nádoru postupně klesá.

3. 3. Etiologické faktory

Bylo zjištěno více rizikových faktorů, které souvisejí se vznikem karcinomu prsu. Lze je rozdělit na faktory genetické, hormonální, dietní a další faktory zevního prostředí. Navzdory tomuto poznání vzniká karcinom prsu bez evidentní příčiny u více než 50 % žen.[2]

3. 4. Diagnostika karcinomu prsu

Protože primární prevence karcinomu prsu prakticky neexistuje, je třeba se zaměřit na prevenci sekundární. Jejím cílem je časný záchyt a detekce karcinomu a vytipování rizikových skupin.[3]

Včasnou a správnou diagnózou je možné zvýšit záchyt nádorů nižších stádií onemocnění a snížit tudíž i mortalitu.

Kombinace samovyšetřování, klinického vyšetřování a mamografie přispívá k včasnému záchytu karcinomu prsu.

Mamografie je dnes základní vyšetřovací metodou, která přináší spolehlivější nálezy než termografie a ultrasonografie prsu. V žádném případě nenahrazuje histologii, může však přispět ke správné histologii tím, že správně lokalizuje patologická ložiska.

Mamografie je také důležitým nástrojem screeningu (aktivního vyhledávání), jehož cílem je širokoplošně vedená časná detekce karcinomu prsu. Vzhledem k tomu, že největší počet onemocnění se demonstruje po 40. roce věku pacientek, je v současné době zaveden a zdravotními pojišťovnami hrazen screening pro pacientky běžné populace od 45. do 70. roku věku. Screening hrazený zdravotními pojišťovnami zahrnuje mamografické vyšetření jedenkrát za dva roky.[3]

3. 5. Stanovení klinického stadia

Základem pro určení prognózy a léčby je klasifikace TNM.

Tab. 1. TNM klasifikace karcinomu prsu.

T	Primární nádor
TX	Primární nádor nelze hodnotit
T0	Žádné známky primárního nádoru
Tis	Ca in situ
T1	Nádor menší než 2 cm
T2	Nádor 2-5 cm
T3	Nádor větší než 5 cm
T4	Jakákoliv velikost nádoru se šířením do kůže a/nebo do hrudní stěny
N	Regionální mízní uzliny
NX	Regionální mízní uzliny nelze posoudit
N0	Bez metastáz do regionálních uzlin
N1	S infiltrací regionálních uzlin, bez fixace
N2	Fixované axilární uzliny
N3	Infiltrace nitrohrudních uzlin
M	Vzdálené metastázy
MX	Přítomnost vzdálených metastáz nelze posoudit
M0	Bez vzdálených metastáz
M1	Jsou vzdálené metastázy

Tab. 2. Klinická stadia karcinomu prsu dle TNM klasifikace.

0	Tis	N0	M0
I.	T1	N0	M0
II.A	T0,1	N1	M0
	T2	N0	M0
II.B	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
III.A	T0-2	N2	M0
	T3	N1,2	M0
III.B	T4	N0-2	M0
	T0-4	N3	M0
IV.	T0-4	N0-3	M1

4. Lokálně pokročilý karcinom prsu

Lokálně pokročilý karcinom je velký tumor s postiženými axilárními uzlinami nebo bez nich, nebo nádor jakékoliv velikosti s masivním postižením axilárních či podklíčkových uzlin. Nemocní s metastázemi v interních mamárních uzlinách také patří do skupiny lokálně pokročilých nádorů (tab. 3.).

Klinické nálezy u lokálně pokročilého karcinomu: na kůži se setkáváme s ulcerací, erytémem, dermální infiltrací nebo s výskytem satelitních metastáz, na stěně hrudní to může být fixace tumoru k žebrům, či interkostálním svalům. Dále se vyskytuje fixace axilárních uzlin a to buď fixace navzájem nebo k okolním strukturám.

Do kategorie lokálně pokročilých nádorů rovněž patří neresekabilní nádor bez evidentních vzdálených metastáz. Zvláštním typem lokálně pokročilého karcinomu je inflamatorní karcinom (T4/d), který činí asi 1 – 2 % nově diagnostikovaných karcinomů prsu (tab. 4.).[1]

Tab. 3. Lokálně pokročilý karcinom (zařazení podle TNM).[1]

	T	N	M
1.	T3	N0	M0
2.	T3	N1 - 3	M0
3.	T0 - 4	N2 - 3	M0
4.	T4a - d	N0 - 3	M0

Tab. 4. Charakteristika inflamatorního karcinomu.[1]

1.	Erytém kůže prsu (až zahnědnutí kůže)
2.	Edém kůže prsu
3.	Vrásnění, pig skin (infiltrace dermálních lymf. cév)
4.	(Krátká anamnéza, rychlý rozvoj příznaků)

V posledních letech se sem řadí i pacientky s malými prsy, které jsou postiženy větším nádorem (velikostní nepoměr mezi prsem a tumorem). K nádorům technicky operabilním kategorie T2 umístěných v malých prsech se tedy nyní přistupuje jako k lokálně pokročilým.

U nemocných s lokálně pokročilým karcinomem (III. A), který je technicky operabilní, byla léčebnou metodou po desetiletí totální nebo radikální mastektomie. U pacientek s technicky inoperabilním karcinomem (III. B) byla metodou volby radioterapie a následná mastektomie. Tento způsob léčby neměl žádný vliv na pětileté přežití.[1] Teprve až primární chemoterapie přinesla příznivější výsledky. Je jasné, že hlavním problémem u lokálně pokročilého nádoru jsou mikrometastázy vytvořené měsíce, možná i roky, před stanovením diagnózy. Proto je jedinou možnou a v současné době uznávanou léčebnou metodou účinná systémová terapie a event. kombinace s metodami lokoregionálními. Pak ve většině případů následuje další systémová adjuvantní léčba (chemoterapie, hormonoterapie).

4. 1. Primární chemoterapie

Byla vypracována řada chemoterapeutických režimů a proběhla řada randomizovaných i nerandomizovaných studií.

Většina kombinací založených na antracyklinech vykazuje 50 – 90 % objektivních odpovědí, z čehož 10 – 25 % je klinicky kompletních.[2]

Počet léčebných cyklů není jednotný. Nejvíce autorů používá 3 – 4 cykly, někteří léčí až do doby dosažení objektivní remise (až 10 cyklů). Klinická kompletní remise není identická s patologickou remisí. Takřka u jedné třetiny nemocných, kteří dosáhli kompletní remise (klinicky i mamograficky) se histologicky prokazuje v operačním preparátu reziduální invazivní karcinom.[1]

4. 2. Kombinovaná léčba

Primární chemoterapie následovaná chirurgickým výkonem a radioterapií zvyšuje pětileté přežití na jedné straně a poskytuje dostatečné lokální zajištění na straně druhé. Zabraňuje lokálním recidivám v 50 – 70 %.[2]

4. 3. Konzervativní chirurgická léčba

Více jak 50 % nemocných dosáhne po primární chemoterapii parciální či kompletní remise. To znamená, že po prodělané chemické léčbě se mohou přeřadit z klinicky vyššího stupně rozsahu do stupně nižšího (downstaging). Dosažený výsledek umožňuje konzervativní chirurgický výkon zachovávající prs.

5. Lokální recidiva

Recidivy na hrudníku v oblasti amputační jizvy bývají léčebně svízelné. Vyskytují se v oblasti s narušenou trofikou po předcházející operaci a ozáření. Mohou tvořit jedno drobné ložisko, řadu ložisek, ložiska splývající ve velké okrsky s infiltrací kůže, podkoží a hrudní stěny s exulceracemi často doprovázenými páchnoucí sekrecí. Nebývají pro pacienta bolestivé, ale mohou působit pocit stažení a zábrany dýchacích pohybů.

5. 1. Léčba lokální recidivy

Recidiva často dobře odpovídá na léčbu, nemocní s lokalizovanou recidivou v prsu nebo na hrudní stěně mohou dlouho přežívat po adekvátní léčbě. Před začátkem léčby recidivy je nutný restaging ke zhodnocení rozšíření nemoci. Měla by být provedena, pokud je to možné, cytologická či histologická verifikace recidivy nebo metastatického procesu.

U pacientek s lokální recidivou prsu by se měla zvážit především lokální léčba – salvage therapy – mastektomie. Prognóza těchto pacientek bývá většinou dobrá. ABNER Al. et al. (1993) udává přežití v pěti letech 52 %, DOYLE T. et al. (2001) popisují celkové přežití v deseti letech 69 %, přežití ve vztahu k příčině smrti 71 %, přežití bez vzdálených metastáz 47 % po mastektomii pro lokální recidivu s nebo bez systémové léčby.[7]

Lokální recidiva na hrudní stěně po mastektomii je obvykle spojena s diseminací onemocnění. Pokud se však jedná o lokální recidivu bez diseminace, pak chirurgie a/nebo radioterapie může být léčbou kurativní. [7]

Pacientky s lokální nebo regionální recidivou mohou být léčeny pomocí kombinace záření, chirurgického výkonu, systémové léčby a hypertermie.

Profylaktické ozáření hrudní stěny a spádových lymfatických uzlin u tohoto typu recidiv, které byly řešeny chirurgicky, potlačuje další recidivy v těchto oblastech.

6. Historie hypertermie (HT)

Historie využití tepelné energie při léčbě nádorového onemocnění zasahuje do doby před naším letopočtem, ať již v podobě zavádění doutnajících dřevěných tyčinek nebo rozžhavených kovových předmětů do nádoru.

Počátek nové éry hypertermie je nejčastěji spojován se jménem W. Busche, který v roce 1866 upozornil na spontánní regresi sarkomu u pacienta po prodělaném erysipelu provázeném vysokými horečkami. Na uvedeném pozorování založil pokusy Coley, který injikoval nemocným s nádory virulentní streptokoky, později směs toxinu vyvolávající však různě vysoké teploty.

Použitím vysokofrekvenčních proudů v medicíně začíná moderní fyzikální období hypertermie v nádorové léčbě. V roce 1935 uveřejnil S. L. Warren výsledky s léčbou 32 beznadějných případů nádorového onemocnění pomocí diatermie, provázenou dílčími úspěchy. V tomto období byla již k dispozici řada laboratorních výsledků svědčících o rozdílné citlivosti normálních a nádorově změněných tkání vůči účinkům tepelné energie, byl pozorován synergní efekt při kombinaci tepla a ionizujícího záření.

S rozvojem dlouhovlnné a krátkovlnné diatermie lze již hovořit o hypertermii ve vlastním slova smyslu. Neúplnost znalostí vlivu zvýšené teploty na buněčné úrovni, nedokonalé přístrojové vybavení pro provedení a monitorování hypertermie však zákonitě vedly v tehdejší době k řadě neúspěchů a rozporuplných výsledků.

Prakticky neefektivní léčebné výsledky měly za následek pokles zájmu o hypertermii. V závislosti na intenzivním rozvoji přístrojové techniky vhodné pro hypertermii a zvláště v důsledku stále dokonalejší metodiky termometrie došlo v 70. letech k dosud největšímu obnovení zájmu o hypertermii jako doplňující léčebné metody v kombinaci s ostatními terapeutickými postupy.

Ke konci 70. let jsou již používány přístroje, které umožňují relativně homogenní ohřev. Hypertermie je dokonce pro vybrané indikace zařazena v několika zemích mezi terapeutické postupy.

Ovšem i v této době ještě některé monografie zařazují hypertermii mezi tzv. šarlatánské léčebné techniky. Opět je nutné připomenout četnou řadu neúspěchů a smrtelných komplikací v minulosti při nevhodné aplikaci např. celotělové hypertermie, která je i v současné době spojena s vysokým rizikem pro každého pacienta.[10]

Pravidlo nepoužít hypertermii při nedokonalém technickém zabezpečení a v nevhodné indikaci je i dnes prioritní a platí beze zbytku i v současné době.

Ze způsobů vyvolání celotělové hypertermie se již mezi obsolentní nebo velmi omezeně používané řadí indukce ohřevu působením bakteriálních toxinů, pobyt ve vaku, jehož stěny jsou promývány horkou vodou, ventilace plic předehřátým vzduchem apod. Při důkladném monitorování základních vitálních funkcí se využívá pouze infraohřevu nebo celotělové aplikace elektromagnetických polí, popřípadě se obě metody kombinují. Také se používá ohřev ve vodní lázni.

Z celého spektra technik lokální hypertermie je v odborných publikacích nejčastěji uváděn způsob regionální perfúze ohřívanou krví, lokální aplikace ultrazvuku, konduktivní, kapacitní a indukční technika radiofrekvenčního ohřevu, aplikace mikrovlnného záření.

Pravděpodobně nejperspektivnější pro klinickou praxi je aplikace mikrovlnného záření a indukční technika radiofrekvenčního ohřevu. [10]

Tab. 5. Stručný přehled historie hypertermie.[10]

2000 p. n. l.	Ramajáma	První primitivní postupy s využitím rozžhavených tyčinek v léčbě povrchových nádorů.
400 p. n. l.	Hippokrates	
200 n. l.	Galen	
Renezanční období		Dochovány zprávy o spontánní nádorové regresi u pacientů po prodělané spále, tuberkulóze a jiných horečnatých onemocněních, malárii.
1866	Busch W.	Popisuje spontánní regresi histologicky ověřeného sarkomu po dvou atakách streptokokové kožní infekce, provázené vysokými horečkami.
1893, 1896	Coley W. B.	Použil směs toxinů (hemolytický streptokok a B. prodigensus) k vyvolání několikadenní horečky. U 3 ze 17 inoperabilních sarkomů dosáhl přežití 1-7 roků bez známek onemocnění.
1890	d´Arsonval	Dokumentuje léčebný efekt vysokofrekvenčních proudů v hluboko uložených tkáních.
1898	Westermark F.	Aplikována 48hodinová perfúze s vodou o teplotě 42 – 44 °C u inoperabilního karcinomu uteru. Pozorován paliativní účinek.
1909	DeKeating-Hart	Pilotní experimenty a klinické zkoušky s kombinací ionizujícího záření s hypertermií
1921	Rohdenburg G.L. Prime F.	Podán souhrnný přehled kombinace účinků hypertermie a ionizujícího záření na nádorovou tkáň.

1926	Nagelschmidt F.	Pro ohřev tkání vysokofrekvenčním proudem použit termín diatermie; začátek období selektivního ohřevu nádorové tkáně působením elektromagnetického pole.
1927	Westermark N.	Experimentální průkaz selektivního poškození nádorových buněk ve srovnání s normální buněčnou populací při aplikaci diatermie.
1935	Warren S. L.	Publikována klinická studie u 32 pacientů při použití celotělové hypertermie (41,4 – 43 °C) dosahované kombinací infraohřevu a radiofrekvenčního ohřevu. Pozorovány 1 – 6 měsíční remise.
60. léta	Ardenne M.	Kombinace hypertermie s aplikací farmak ovlivňujících pH tkáně; rozvoj celotělové hypertermie.
70. – 80. léta		Rozvoj optoelektroniky umožňující měření teplot; metody ultrazvukové tomografické termografie; radiometrie a nukleární magnetická rezonance; vývoj nových aplikátorů a plně automatizovaných systémů pro lokální a hloubkovou hypertermii.

6. 1. Historie pracoviště hypertermie ÚRO 1. LF UK a FN Na Bulovce

Mikrovlnná termoterapie je v ČR využívána od roku **1982**. Z počátku byly používány termoterapeutické soupravy konstruované jednotlivými klinickými skupinami, které působily v Praze, Brně a v Hradci Králové.

Souprava v Praze byla výsledkem spolupráce pracovníků katedry biofyziky 1. LF UK a katedry elektromagnetického pole FEL ČVUT.

Výkonový generátor pracoval na kmitočtu 2,45 GHz při maximálním výstupním výkonu 180 W. Postupně bylo vyvinuto několik vlnovodných aplikátorů kruhového i obdélníkového průřezu. Léčba první skupiny pacientů pak proběhla na Ústavu radiační onkologie v Praze v letech 1982 a 1983. Vývoj, realizace a i klinické využití této soupravy prokázalo, že v ČR existuje skupina lékařů a techniků, která je schopna řešit technické otázky mikrovlnné termoterapie a aplikovat je i do klinické praxe.

Tab. 6. Počet pacientů a provedených výkonů na pracovišti hypertermie v letech 2003 - 2007.

Rok	Počet pacientů	Počet aplikací
2003	68	328
2004	84	388
2005	69	293
2006	45	192
2007	36	163

Počet pacientů léčených pro lokálně pokročilý nebo recidivující karcinom prsu na pracovišti hypertermie: v roce 2005 – 25 pacientů

v roce 2006 – 15 pacientů

v roce 2007 – 18 pacientů

Průměrný počet aplikací: 5 – 6 apl./pac.

7. Mechanizmy účinku hypertermie

Hypertermií definujeme **zahřívání tkáně na teploty mezi 41 – 45 °C**. Je prokázáno, že nádorové tkáně na prohřívání reagují odlišně než tkáně zdravé. Příčiny této odlišné reakce jsou vysvětlovány zejména rozdílem ve vaskularizaci (krevním zásobení). Novotvořené cévy v nádoru jsou funkčně nedokonalé, neschopné správně regulovat průtok krve a kromě toho jsou při objemných nádorech stlačeny nádorovou hmotou. To znamená, že při prohřívání nádoru s okolní zdravou tkání dojde k vasodilataci cév ve zdravých tkáních a k relativně malé reakci v tkáních nádoru (krev je odvedena z nádorové tkáně) a tím k snížení ochlazování nádorové tkáně. Nádor se tedy zahřívá relativně více než zdravé tkáně. Tato vyšší teplota potom přispívá k poškození endotelu, agregaci erytrocytů a trombocytů, úniku tekutin do intersticia, kde všechny tyto faktory opět zpomalují průtok krve nádorem a tím přispívají k dalšímu relativnímu zvýšení teploty v nádoru ve srovnání se zdravou tkání. Výsledkem tohoto procesu je tedy zvýšení teploty v nádoru, prohloubení hypoxie a s tím související prohloubení acidosy v nádorové tkáni.

Na tyto nové, extrémní podmínky, reagují buňky různými způsoby:

- Přímé poškození buněk teplem
- Reakce buněk na tepelný stres

7. 1. Přímé poškození buněk teplem

1. Teploty v uvedeném rozmezí působí v různé míře denaturaci proteinů. Nejvýznamnější jsou změny proteinů buněčných membrán a cytoskeletu, které ve svém důsledku vedou ke změnám intracelulárních koncentrací iontů, membránových potenciálů, organizace cytoskeletu, a to vede k buněčné smrti.
2. Rozdíly v dosahovaných teplotách mezi zdravými a nádorovými tkáněmi jsou sice významné, nikoli však natolik, aby vysvětlovaly selektivní účinky hypertermie. Musí tedy existovat další, jemnější mechanismy, přispívající k efektivitě hypertermické terapie.

7. 2. Reakce buněk na tepelný stres

Teplo je pro buňky významným stresovým stimulem a jednou z odpovědí buněk na takové stresové stimuly je tvorba tzv. **heat-shock proteinů.**

Hsp jsou indukovány hypertermií a přispívají některými svými účinky k vyšší toleranci nádorových buněk na terapeutické zásahy (chemoterapii, další hypertermii a iradiaci), avšak mají ještě další funkci, která je pro léčbu nádorů naopak přínosná. Jsou považovány za evoluční prototyp MHC molekul 1. třídy. Jejich spojení s proteasomem umožňuje vazbu na antigeny (nespecifickou) a následný transport těchto antigenů na membrány. Zde potom napomáhají prezentaci antigenů a tím podporují vznik T-lymfocytů specifických pro nádor. Též se uvádí přímá aktivace NK buněk. Uvažuje se tedy o tom, že by hypertermie mohla být určitým způsobem též imunostimulační terapií.[5]

Je dobře známé, že ionizující záření působí v buňkách prostřednictvím indukce double-strand breaks (dvojitých zlomů) DNA šroubovice. **Hypertermie zvyšuje počet nereparovaných zlomů DNA indukovaných ionizujícím zářením.**[4]

8. Biologické principy hypertermie

Pro porozumění biologickým procesům v průběhu hypertermie je nutné studovat jevy odehrávající se na úrovni buněk nebo i jen molekul.

Jak již bylo řečeno, podstatou léčebného účinku hypertermie je jednak ničení nádorových buněk, jednak senzibilizace nádorových buněk vůči ionizujícímu záření.

Biologické účinky hypertermie:

- **přímý** (letální) **efekt hypertermie** – termální smrt buněk vzniká v nádoru v místech s vysokou akumulací tepla, je potencován účinkem hypertermie na cévní zásobení nádoru

- **nepřímý efekt hypertermie** – cytotoxicita pokračující po skončení ohřevu

- **radiosensibilizační efekt hypertermie** – blokování reparačních procesů DNA po aplikaci radioterapie

Kromě přímého teplotního léčebného účinku je pro klinické využití hypertermie důležitá možnost vhodného kombinování s jinými léčebnými metodami v onkologii a v neposlední řadě též pro stimulaci imunitního systému. Ten by v zásadě měl být schopen rozpoznat a eliminovat nádorové buňky. Z různých důvodů však dochází k tomu, že nádorové buňky nejsou imunitním systémem včas identifikovány a když nádor přeroste určitou mez, pak již imunitní systém nemusí být účinný pro jeho zničení. Bylo zjištěno, že aplikováním hypertermie se imunitní systém aktivizuje a to vede ke zlepšení výsledků léčby. Tímto způsobem může být eventuálně potlačeno i metastázování nádorů.

Vhodnost kombinování různých onkologických léčebných metod lze dokumentovat i jejími účinky na buňky během jednotlivých fází jejich buněčného cyklu. Buňky procházejí určitým vývojem, v jehož jednotlivých fázích jsou různě závislé na okolních vlivech. Největší teplotní citlivost se pozoruje ve fázi S, ve které se

zdvojnásobuje obsah jaderné DNA. Ve fázi M, kdy se buňka dělí, je její teplotní citlivost menší. Ve fázi G, kdy buňka roste a připravuje se na dělení jádra, je odolná vůči zvýšené teplotě. Radioterapie má nejnižší účinky na buňky, které jsou ve fázi S.

Současné ozáření a hypertermie se projeví ve zvýšeném radiobiologickém efektu jak u zdravé tkáně, tak i u nádorové tkáně.

Poměr zvýšení efektu ohřevem – **TER** (Thermal Enhancement Ratio) se zvýší u obou tkání. TER lze matematicky vyjádřit zlomkem, kde v čitateli je procento buněk přežívajících po radioterapii a ve jmenovateli procento přežívajících buněk senzibilizovaných hypertermií.[6]

TGF (Therapeutic Gain Faktor) – terapeutický faktor výtěžku je vyjádřen:

TGF = TER nádoru / TER normální tkáň

Hypertermie aplikovaná po ozáření v určitém časovém odstupu umožní využít přímí účinek záření a hypertermie.

9. Hypertermie (HT) a radioterapie (RT)

Podstatou potenciace radioterapie hypertermií jsou zřejmě jemné změny v konformaci proteinů (zejména reparačních enzymů), které snižují jejich schopnost správně provádět své funkce. Zejména se jedná o snížení schopnosti buněk reparovat poškození DNA způsobené radioterapií. Větší počet nereparovaných poškození DNA znamená vyšší pravděpodobnost spuštění apoptosy, případně ztrátu schopnosti buněk pokračovat v růstu a dělení. Dalším důsledkem snížení funkce enzymů je snížení syntézy DNA a buněčných proteinů.

10. Hypertermie a chemoterapeutika

Podle typu cytostatik může být interakce s hypertermií synergní (alkylační činidla – lineární zvýšení účinnosti s teplotou, anthracykliny – zvýšení účinnosti po prahové teplotě), aditivní nebo mohou být tyto metody nezávislé (taxany,

antimetabolity, vinca alkaloidy). Potenciace účinku chemoterapie opět spočívá částečně v inhibici reparace DNA, ale ovlivněna je též farmakokinetika léků, koncentrace léků v tumoru, průnik léků skrz buněčné membrány a metabolizace léků. Další perspektivní možností je použití chemoterapeutik v termolabilních liposomech. Tímto způsobem by mělo být možné výrazné zvýšení koncentrace léčiva v prohřívané oblasti. Uvádí se, že hypertermie může obnovit citlivost nádoru na některá cytostatika (například na cis-platinu), a naopak, dosud nelze zcela vyloučit navození resistence na některá chemoterapeutika. Optimální kombinace chemoterapie a hypertermie není známá.

11. Sekvence kombinace HT a RT

Optimální sekvence radioterapie a hypertermie není jasná. Za nejvýhodnější se považuje současná aplikace, která je však technicky v praxi obtížně proveditelná. Aplikace hypertermie před radioterapií je nevhodná- v důsledku vasodilatace ve zdravých tkáních je nádor více hypoxický a prohlubuje se tedy jeho resistence k radioterapii. Toto neplatí v situacích, kdy se jedná o mikroskopické postižení - v takové situaci zřejmě nehraje roli, zda je hypertermie aplikována před nebo po radioterapii. Standardně se však doporučuje aplikace hypertermie bezprostředně po radioterapii, obvykle do 1 hodiny po ozáření. Po delším časovém období dojde k reparaci většiny postižení způsobeného zářením a efekt těchto dvou modalit je potom pouze aditivní a nikoliv synergní. Doba aplikace hypertermie bývá od 45 minut do 1 hodiny, obvykle 1 až 2- krát za týden. Více než 2 aplikace za týden se nedoporučují v důsledku z obav z navození termotolerance.

12. Sekvence kombinace HT a chemoterapie

Nejčastěji doporučovaným postupem je aplikace chemoterapie současně s hypertermií nebo těsně před hypertermií. Při této sekvenci se maximálně uplatňuje vyšší průnik cytostatik do zahřátých tkání.

13. Přenos energie

K ohřevu léčené oblasti je možno použít více fyzikálních mechanismů, nicméně v současné době je dominantní použití mikrovlnného a ultrazvukového ohřevu.

13. 1. Mikrovlnný ohřev

Mikrovlnná hypertermie využívá skutečnosti, že se vysokofrekvenční (>10 MHz) elektromagnetické pole šíří v biologické tkáni formou elektromagnetické vlny. Biologická tkáň je z pohledu teorie elektromagnetického pole ztrátovým dielektrikem (obsahuje částice s nábojem), a proto dochází k absorpci elektromagnetické vlny a přeměně v teplo. Tento princip je zcela totožný s principem, na kterém pracuje mikrovlnná trouba. Elektromagnetické pole vyvolá pohyb polárních molekul a iontů, což umožňuje vznik proudu, který pak ohřívá biologickou tkáň. Tkáň se v tomto případě chová jako odpor.

Prostorové rozložení teploty v léčené oblasti závisí na mnoha faktorech, z nichž nejdůležitější jsou tyto:

Frekvence vlny (čím nižší frekvence, tím vyšší je průnik do hloubky - 434 MHz do hloubky cca 4 cm, 70 MHz do hloubky cca 8 cm pro případ svalové tkáně).

Dielektrické parametry biologické tkáně (ve tkáni s vysokým obsahem vody a tedy i iontů je elektromagnetická vlna tlumena více a je tedy ohřívána povrchovější oblast léčené oblasti).

13. 2. Ultrazvukový ohřev

Ultrazvuk (mechanické vlnění s frekvencí vyšší než 18 000 Hz) byl pro své některé výhody shledán jako vhodný způsob ohřevu biologické tkáně. Mechanická vlna při průniku do biologické tkáně způsobuje zahuštění a zředění prostředí a šíří se tedy za pomocí částic, které kmitají kolem rovnovážné polohy. Zároveň dochází k absorpci ultrazvukové vlny a přeměně mechanické energie v tepelnou.

Útlum ultrazvukové vlny je exponenciální a velmi úzce souvisí s frekvencí. Zatímco při frekvencích okolo 10 MHz bude prohřívána oblast do 1 cm, v případě

frekvence 0,5 MHz je možno docílit ohřevu až do hloubky 10 cm. Ultrazvukové systémy rovněž umožňují ohřev lokální, regionální, intrakavitární či intersticiální.

Nevýhodou ultrazvukového systému je vysoká akustická absorpce v kostech a odrazy od plynného prostředí (střeva) a proto použití pro regionální ohřev oblasti malé pánve je velmi problematické. Naopak velmi výhodné je použití pro intrakavitární a intersticiální ohřev.

13. 3. Další možnosti ohřevu

- endogenní HT (hyperpyretická reakce organismu na vpravené toxiny či jiné látky)
- celotělová HT (ohřev ve vodní lázni nebo absorpce IR záření)
- kapacitní HT (biologická tkáň umístěná mezi deskami kondenzátoru je zahřívána procházejícím proudem)
- induktivní HT (biologická tkáň je zahřívána vířivými proudy v magnetickém poli)
- feromagnetické mikročástice

14. Provádění hypertermie

Souprava pro HT: Každá hypertermická souprava obsahuje tři základní součásti, ať už pracuje na kterémkoliv fyzikálním principu. Jedná se o blok zajišťující měření teploty a řídící blok, který je u moderních souprav, zejm. pro regionální ohřev, již v základním provedení doplněn o plánovací systém.[11]

14. 1. Blok zajišťující ohřev – výkonný člen

Mikrovlnná i ultrazvuková souprava obsahuje generátor, ze kterého je výkon přiváděn do aplikátoru, který rozhoduje o distribuci absorbované energie v léčené oblasti. Mikrovlnné aplikátory umožňují velmi flexibilně měnit vyzařovací charakteristiku a dle frekvence a typu vyzářené vlny je možno měnit hloubku ohřevu. Rovněž ultrazvukové aplikátory umožňují získat různý tvar a velikost ohřívané oblasti.

14. 2. Měření teploty – termometrický systém

Kontrola teploty představuje v současné době největší překážku k širšímu využití hypertermie. K dispozici jsou sice čidla měřící teplotu v diskrétních bodech a systémy umožňující 2D, resp. 3D monitorování teploty, ale oba systémy stále vykazují četné nevýhody. To je pak nutno kompenzovat delší přípravou a pečlivějším dohledem pacienta během aplikace.

Diskrétní čidla pracují na principu polovodičových termistorů, termočlánků či optických senzorů, umožňují měřit teplotu v několika vybraných bodech léčené oblasti na povrchu, příp. i invazivně. Takto změřený teplotní profil však jen málo informuje o skutečné 3D distribuci teploty. Léčená oblast je z pohledu elektromagnetické či ultrazvukové vlny nehomogenním prostředím a proto i absorpce dodávaného výkonu je nehomogenní. Distribuce teploty je s ohledem na platnost 2. termodynamického zákona (teplejší oblast předává tepelnou energii studenější oblasti) o poznání homogennější, nicméně umístění čidla do oblasti horkého či studeného místa není neobvyklé. Navíc může být čidlo umístěno v blízkosti cévy, čímž dojde k další chybě pro odhad 3D distribuce teploty.

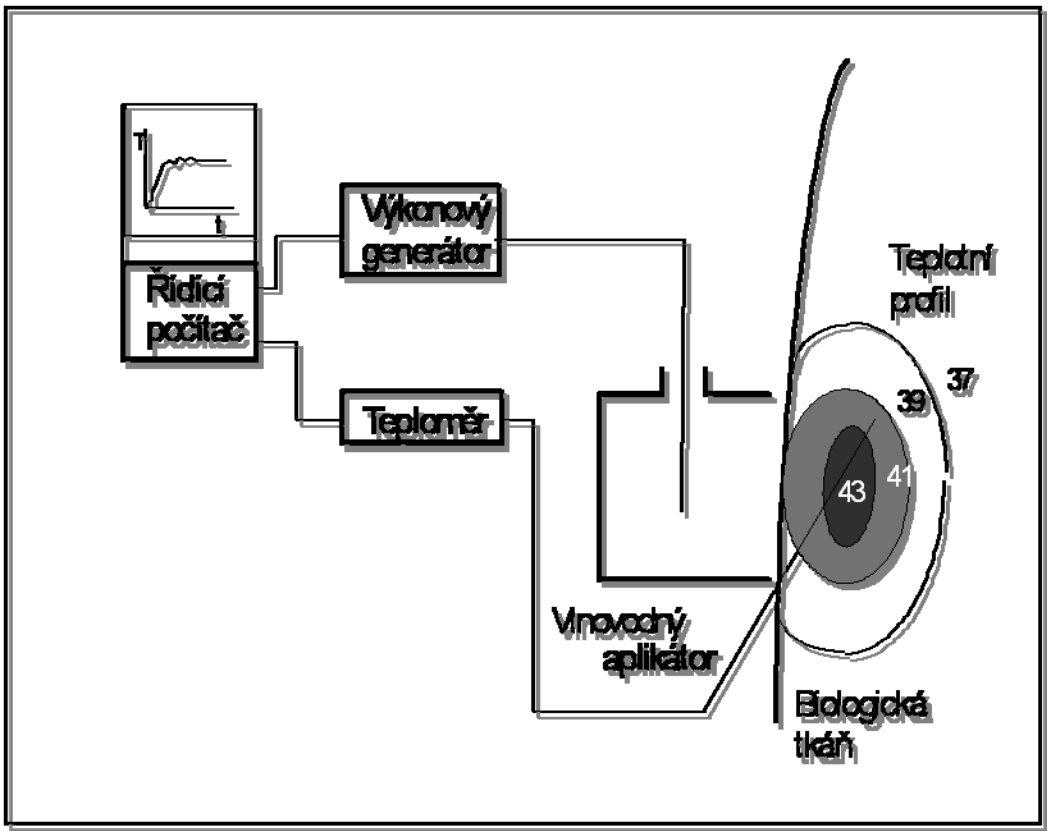
Systémy pro 3D monitorování teploty pracují na principu digitálního zpracování UZV nebo MRI obrazu. Proti jejich širšímu rozšíření hovoří zatím nízká prostorová rozlišovací přesnost a relativně vysoká chyba určení teploty. Nezanedbatelnou skutečností je i vysoká pořizovací cena. S vědomím výše zmíněných výhrad lze však konstatovat, že v budoucnu bude systém pro on-line 3D monitorování teploty nezbytnou součástí každé hypertermické soupravy.

14. 3. Řídící blok – plánovací systém

Tento blok je reprezentován běžným výkonným počítačem, který je v současné době často doplněn plánovacím systémem. Plánovací systém pro hypertermii v současné době umožňuje určit 3D distribuci absorbovaného výkonu v léčené oblasti. Po importu digitálních CT řezů a definování jednotlivých tkání (podobně jako plánovací systém pro radioterapii) je výpočet proveden na základě matematického modelování. Jak již bylo řečeno, distribuce absorbovaného výkonu není totožná s distribucí teploty. S ohledem na komplikovanou topologii cévního řečiště a její obtížnou identifikaci není v současné době k dispozici plánovací systém, který by umožnil předpovědět 3D profil teploty.

Účinnosti hypertermie však bylo dosaženo i přes absenci tohoto systému a můžeme očekávat, že s dalším rozvojem technického vybavení poroste i přínos hypertermie k úspěšnosti komplexní onkologické léčby.

Obr. 2. Typické blokové uspořádání hypertermické soupravy.[11]



15. Náplň práce radiologického asistenta

15. 1. Postup aplikace (obecně):

- příprava pacienta
- poloha
- zavedení sond
- nastavení aplikátoru
- aplikace bolusu (cirkulující destilovaná voda, ohřátá na 42°C)
- spuštění soupravy

15. 2. Úkoly asistenta v průběhu HT:

- spuštění soupravy LUND hyperthermia system – viz přílohy, obr. 3.
- kalibrace – kontrola správnosti měření termistorových sond
- příprava pacienta – psychická přípravą, vyprázdněný močový měchýř
- uložení pacienta – viz přílohy, obr. 4.
- přilepení termistorových sond na pacienta – viz přílohy, obr. 5.
- nastavení aplikátoru – sondy musí být rovnoběžně s aplikátorem
- aplikace bolusu
- přiložení aplikátoru
- spuštění soupravy

15. 3. V průběhu aplikace se sleduje:

- výkon aplikátoru a teploty – viz přílohy, obr. 6.
- odražený výkon + regulace soupravy podle teplot a reakcí pacienta (pálí x nepálí)
- poloha pacienta
- ukončení aplikace
- změření teplot a zapsání do databáze

3. 16. Klinické studie

4. Studie zaměřené na podpůrnou léčbu zkoumají různé postupy, které mají za cíl snížit vedlejší účinky léčby (např. zkoušky nových léků proti zvracení při chemoterapii) a zlepšit kvalitu života nemocného.

5. Zkoušení nových postupů probíhá v několika krocích, tzv. fázích.

6. **Ve fázi I** se upřesňuje způsob podání nové léčby. Při studiu nových ozařovacích technik je nutné posoudit velikost jednotlivých dávek záření, celkovou dávku a další parametry.

7. **Studie fáze II** upřesňují účinnost nové léčby u jednotlivých typů nádorů.

8. **Ve studiích fáze III** obvykle probíhá srovnávání standardních léčebných postupů s postupem experimentálním. Léčba standardní nebo experimentální je účastníkovi studie navržena organizační složkou studie, a její volbu nemůže ovlivnit ani účastník studie ani ošetřující lékař. V případě, že dosud neexistuje účinná standardní metoda léčby, diagnostiky nebo prevence nádorů, je možné, že srovnávacím postupem je užívání tzv. placeba, tzn. neaktivní kontrolní tablety.[12]

SAVCHENCKO et al. v roce 1987 publikovali rozsáhlou randomizovanou zkoušku srovnávající preoperativní RT samotnou a RT kombinovanou s HT pro stadia II. a III. karcinomu prsu. Tato studie ukázala, že díky kombinaci RT a HT se významně zlepšila lokální odezva. Nicméně poukázala také na nevýznamnou tendenci vůči zlepšenému přežívání – 77 % u RT samotné a 87 % u kombinace RT + HT (tab. 7.).

VORA et al. v roce 1986 uskutečnily léčbu 10 pacientů s pokročilým karcinomem prsu. Léčba se skládala z ozáření, brachyterapie a intersticiální hypertermie. Kompletní remise byla zaznamenána u devíti pacientů a tato studie zdůraznila efektivitu kombinované léčby.

FUWA et al. v roce 1986 léčili 10 pacientů s primárně pokročilým karcinomem prsu (T3 – T4) pomocí terapeutické trimodality (použití cyklofosfamidu, 5 – fluoruracil,

metotrexát a tamoxifen. Osm pacientů dosáhlo kompletní remisi a dva pacienti částečnou remisi (tab. 8.). Navzdory malému počtu pacientů, tato studie byla vedena jako statisticky významná.

Výsledky trojkombinované léčby

U recidivujícího karcinomu je jen malá zkušenost s trojkombinovanou léčbou. BORNSTEIN et al. v roce 1993 ohlásili léčebné výsledky u 29 pacientů. Chemoterapie se skládala z cisplatiny, neomycinu nebo kombinace etanizolu a cisplatiny. Byla aplikovaná nitrožilně jednou týdně před HT. RT dávka 4 Gy byla aplikovaná po kombinované chemoterapii a hypertermii. Frakcionace byla 2 Gy, 3 – 4 krát za týden u pacientů, kteří předtím nebyly léčeny RT a 0 – 1 krát týdně v případě reiradiace (znovu ozáření). Celková RT dávka se pohybovala v rozmezí 12 – 66 Gy s průměrnou hodnotou 50 Gy. Byla pozorována ulcerace a přetrvávající ulcerace byla vyšší u pacientů léčených reiradiací. Celková kompletní remise byla 53 %. Toto procento kompletní remise bylo deklarované pro kombinaci RT a HT, takže účinek dodatečné chemoterapie zůstává nejistý.[9]

Tab. 7. Výsledky randomizované studie.[9]

507 pacientů	Samotná RT	RT + HT	TER
Přežití 2 let bez recidivy			
Stadium II	75 %	94 %	1,25
Stadium III	64 %	79 %	1,23
Přežití bez recidivy			
3 roky	77 %	87%	1,13
5 let	67 %	73 %	1,09

(SAVCHENCKO et al. 1987)

Tab. 8. Studie porovnávající RT + HT a samotnou RT.[9]

Max.velikost tumoru	Kombinovaná terapie		Samotná terapie		
	CR	PR	CR	PR	NC
< 7 cm	0		8	1	
7 – 10 cm	3	0	1	6	0
> 10 cm	5	2	1	0	1

(FUWA a MORITA 1986)

CR – komplete response (kompletní remise), **PR** – partial response (částečná remise), **NC** – no change (beze změny)

V literatuře bylo popsáno jen několik studií, informujících o termochemoterapii u lokálně recidivujícího karcinomu prsu. V I/II fázi klinické studie liposomální doxorubicin byl systémově aplikován v kombinaci s reozářením a lokální hypertermií. Objektivní odpověď byla popsána u všech nemocných bez zvýšení nežádoucích účinků léčby. Tato studie naznačuje, že hypertermie může zvyšovat lokální účinnost systémově aplikovaného cytostatika u karcinomu prsu.

V roce 2002 byla zveřejněna americká studie, hodnotící neoadjuvantní kombinovanou léčbu paclitaxelem a liposomálním doxorubicinem s hypertermií v léčbě lokálně pokročilého karcinomu prsu. V této práci bylo celkem hodnoceno 18 nemocných. U 6 nemocných (33 %) bylo dosaženo kompletní odpovědi, u 10 nemocných (56 %) bylo dosaženo částečné odpovědi a 2 nemocných (11 %) došlo ke stabilizaci onemocnění, u žádné nemocné nedošlo k progresi. Dle závěrečného hodnocení je tato léčba nemocnými dobře tolerovaná, efektivní a bude zahájena další studie s větším počtem nemocných.

17. Výsledky léčby na ÚRO 1. LF UK FN Na Bulovce

Vyhodnocení výsledků kombinované léčby HT + RT u pacientek v Ústavu radiační onkologie FN Bulovka:

Od února 2003 do listopadu 2004 byla léčena skupina 32 žen s lokálně recidivujícím karcinomem prsu, 24 pacientek bylo léčeno na lokální recidivu, 5 pacientek bylo léčeno na supraklavikulární lymfatickou uzlinovou metastázu a 3 pacientky byly léčeny na lokálně pokročilý nádor. Reiradiace byla prodělána u 7 pacientek, 28 pacientek mělo makroskopicky zjistitelnou recidivu a 4 pacientky měly mikroskopické nálezy (pozitivní okraje po resekci recidivy). Střední věk pacientek byl 61 let (36-76). Onemocnění bylo limitované na hrudní stěnu nebo axilární/supraklavikulární krajinu ve většině případů: pouze 4 pacientky měly metastázy v době kombinované léčby. Vyhodnocení odezvy v ošetřené oblasti bylo 3 měsíce po kombinované léčbě. Průměrná doba sledování byla 12,5 měsíce (4-24).

HT - Pro HT byla využita hypertermická soustava Hyperthermia Lund Systém 4010 pro lokální povrchovou léčbu. Souprava obsahuje mikrovlnný generátor, aplikátory, systém vodního bolusu, termometrii a řídící PC. Tento systém pracuje na kmitočtu 434 MHz a je vybaven aplikátory 10 x 12 nebo 12 x 18 cm, které mohou být použity samostatně anebo v kombinaci maximálně 2 aplikátorů. Maximální výkon je 300W. Teplota byla měřena pomocí termistorových sond. Aplikace HT byla prováděna jednou týdně, ihned po radioterapii. Délka aplikace byla 60 minut. Cílová teplota byla mezi 42-43°C, ale aktuální teplota byla limitována tolerancí pacienta. HT probíhala během celé radioterpapie, obvykle 3-6 aplikací na pacienta.

RT - Radioterapie byla prováděna na lineárních urychlovačích o 6 MeV, obvykle s použitím techniky dvou tangeciálních polí s klíny. Dávka byla 50 Gy/25fr/5 týdnů na celou stěnu hrudní a s boost dávkou na nádor 10 Gy/5fr/1 týden, pokud šlo o případ

prvního ozáření. V případě reiradiace byla dávka proměnná, z 30 Gy na 60 Gy, s použitím normofrakcionace.

Výsledky - Odpovědi z léčených oblastí byly ohodnoceny 3 měsíce po kombinované léčbě u 27 vyhodnocených pacientek. Remise byla dosažena u 26 z 27 pacientek. Kompletní remise na hrudní stěně nebo v supraklavikulární oblasti byla dosažená v 17 případech, částečná remise v 9 případech a v jednom případě nebyla zaznamenána odezva žádná. Průměrná doba sledování byla 12,5 měsíců (4-24). Během analýzy bylo 12 pacientek bez průkazů onemocnění, vzdálené metastázy se vyvinuly u 6 pacientek a byla pozorována místní recidiva v léčené oblasti u 9 pacientek. Nebyly pozorovány žádné vedlejší účinky vyplývající z HT léčby (tab. 9.).

Tab. 9. Vyhodnocení odezvy po 3 měsících.

Počet pacientů	27
CR	17 (63%)
PR	9 (33%)
Žádná odezva	1 (4%)

Tab. 10. Vyhodnocení výsledků pacientek s průměrnou dobou sledování 12,5 měsíců.

Průměrná doba sledování	12,5 (4-24) měsíců
Bez evidence onemocnění	12 (44%)
Vzdálené metastázy + lokální kontrola	6 (23%)
Lokální progrese +/- vzdálené metastázy	9 (33%)

18. Aktuální stav pracoviště hypertermie na ÚRO 1. LF UK FN Na Bulovce

Na pracovišti hypertermie je používána souprava **LUND HYPERTERMIA SYSTEM** 434 MHz se dvěma generátory pro lokální hypertermii. Měření teploty je zajišťováno termistorovými sondami, a také fluroptickým teploměrem LUXTRON.

Hlavními **indikacemi** k léčbě na tomto pracovišti jsou:

- **Nádory hlavy a krku** postižením uzlin N 2 – 3 či primárními nádory v této oblasti, dostupné léčbě pomocí hypertermie (v těchto případech je hypertermie zařazována do primární kombinované radikální léčby → radio-chemo-hypertermie).
- **Recidivy karcinomu prsu** na stěně hrudní (jedná se obvykle o reiradiaci v kombinaci s hypertermií).

Tyto dvě diagnózy tvoří přibližně 80 % všech léčených pacientů. Zbytek tvoří různorodá skupina nádorových onemocnění. Patří sem uzlinové syndromy různých lokalizací (axilla, inguina, atd.), povrchově lokalizované primární nádory (sarkomy končetin) a metastázy do měkkých tkání uložené na povrchu.

Ukázalo se, že léčba hypertermií je dobře tolerována, je účinná a nezvyšuje toxicitu ostatních modalit léčby.

Standardně je hypertermie aplikována vždy v kombinaci s radioterapií (ale popř. i jen s chemoterapií). **Aplikace probíhá jednou týdně, ihned po aplikaci záření, po dobu 1 hodiny.** Pokud je pacientovi podávána chemoterapie, je dobré jí aplikovat těsně před hypertermií, popř. jeden den před ní.

Ve spolupráci s FEL ČVUT se v současné době pracuje na vývoji soupravy pro regionální (hloubkovou) hypertermii. Plánováno je používat ji v primární léčbě karcinomu čípku děložního, nebo v případě jiných nádorů v oblasti pánve.

19. Nežádoucí účinky hypertermie

9. Hypertermie přidaná ke standardní léčbě prakticky nezvyšuje toxicitu terapie. Mezi možné nežádoucí účinky patří riziko poškození některých orgánů jako oka-sklivec, ucha-statoakustického ústrojí a vznik spálenin (prakticky pouze při ohřevu s aplikací lokálních anestetik). Spáleniny způsobují pacientovi pouze nepatrnou potíž a často nevyžadují ani intensivní léčbu.

20. Závěr

Na základě zkušeností a klinických studií je hypertermie metodou, která nezvyšuje toxicitu léčby a přispívá k rychlejšímu dosažení kompletní remise během terapie, i v případě reiradiací či N3 uzlinových metastáz. Hypertermie byla aplikována na regiony s největším objemem tumoru – když se porovnávala rychlost regrese nádorů léčených hypertermií a neléčených hypertermií (u jednotlivých pacientů), tak nádory léčené kombinovaně regredovaly rychleji. U pacientů s delší dobou sledování se pozoruje, že pokud dojde k recidivě v ozařovaném poli, tak jde obvykle o recidivu primárního nádoru a nikoliv o recidivu v oblasti, kde byla aplikována hypertermie.

Považuji tedy zařazení hypertermie do primární léčby za opodstatněné a myslím, že by se měla zavést na větším počtu pracovišť.

21. Seznam použité literatury

1. ABRAHÁMOVÁ Jitka, POVÝŠIL Ctibor, HORÁK Jaromír a kol. *Atlas nádorů prsu.* 2000: Grada Publishing, ISBN 80-7169-771-0.
2. ADAM Zdeněk, VORLÍČEK Jiří, VANÍČEK Jiří a kol. *Diagnostické a léčebné postupy u maligních chorob.* 2. vyd. Praha 2004: Grada Publsing, a. s.
3. DRAŽAN Luboš, MĚŠŤÁK Jan. *Rekonstrukce prsu po mastektomii.*1. vyd. Praha 2006: Grada Publishing, a. s.
4. JOLLY, C: Role of the heat shock response and molecular chaperones in oncogenesis and cell death. 2000, Journal of the National Cancer Institute.
5. SARTO, C: *Heat shock protein in human cancer.* 2000, Electrophoresis 21.
6. SPURNÝ Vladimír, ŠLAMPA Pavel. *Moderní radioterapeutické metody.* Brno 1999: IDVPZ Brno.
7. ŠLAMPA Pavel, PETERA Jiří a kol. *Radiační onkologie.* 1. vyd. 2007: ISBN 978-80-7262-469-0 (Galén), ISBN 978-80-246-1443-4 (Karolinum).
8. ÚZIS ČR. *Aktuální informace,* č. 46/2004.
9. van der ZEE J., VERNON C. C: Thermoradiotherapy for Advanced and Recurrent Breast Tumours.,Thermoradiotherapy and Thermochemotherapy Volume 2. Berlin: Springer Verlag 1996.
10. VERNON et al., 1996, Radiotherapy with or without hyperthermia in the treatment of superficial localized breast cencer: reset from five randomized controlled trials. Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys, 35.
11. VRBA, J. Lékařské aplikace mikrovlnné techniky. Skripta ČVUT, Praha 2003.
12. http:// www.breastcancer.cz/publikace/studie-koc.rtf, [cit. 2008-03-01]
13. http:// www. kojeni.cz/texty.php?id=1, [cit. 2008-03-15]

22. Přílohy

Obrázky:

obr. 1. - Anatomie prsu - str. 3

obr. 2. - Typické blokové uspořádání hypertermické soupravy - str. 26

obr. 3. - Přístroj Lund Hyperthermia System

obr. 4. - Uložení pacienta

obr. 5. - Přilepení termistorových sond

obr. 6. - Sledování výkonu a teplot

obr. 7. - Pacientka před a po léčbě

Tabulky:

tab. 1. - TNM klasifikace karcinomu prsu - str. 7

tab. 2. - Klinická stadia karcinomu dle TNM klasifikace - str. 8

tab. 3. - Lokálně pokročilý karcinom (zařazení podle TNM) - str. 9

tab. 4. - Charakteristika inflamatorního karcinomu - str. 9

tab. 5. - Stručný přehled hypertermie - str. 14

tab.6. - Počet pacientů a provedených výkonů na pracovišti hypertermie v letech 2003 – 2007 - str. 16

tab. 7. - Výsledky randomizované studie (Savchencko et al. 1987) - str. 29

tab. 8. - Studie porovnávající RT + HT a samotnou RT (Fuwa a Morita 1986) - str. 30

tab. 9. - Vyhodnocení odezvy po 3 měsících - str. 32

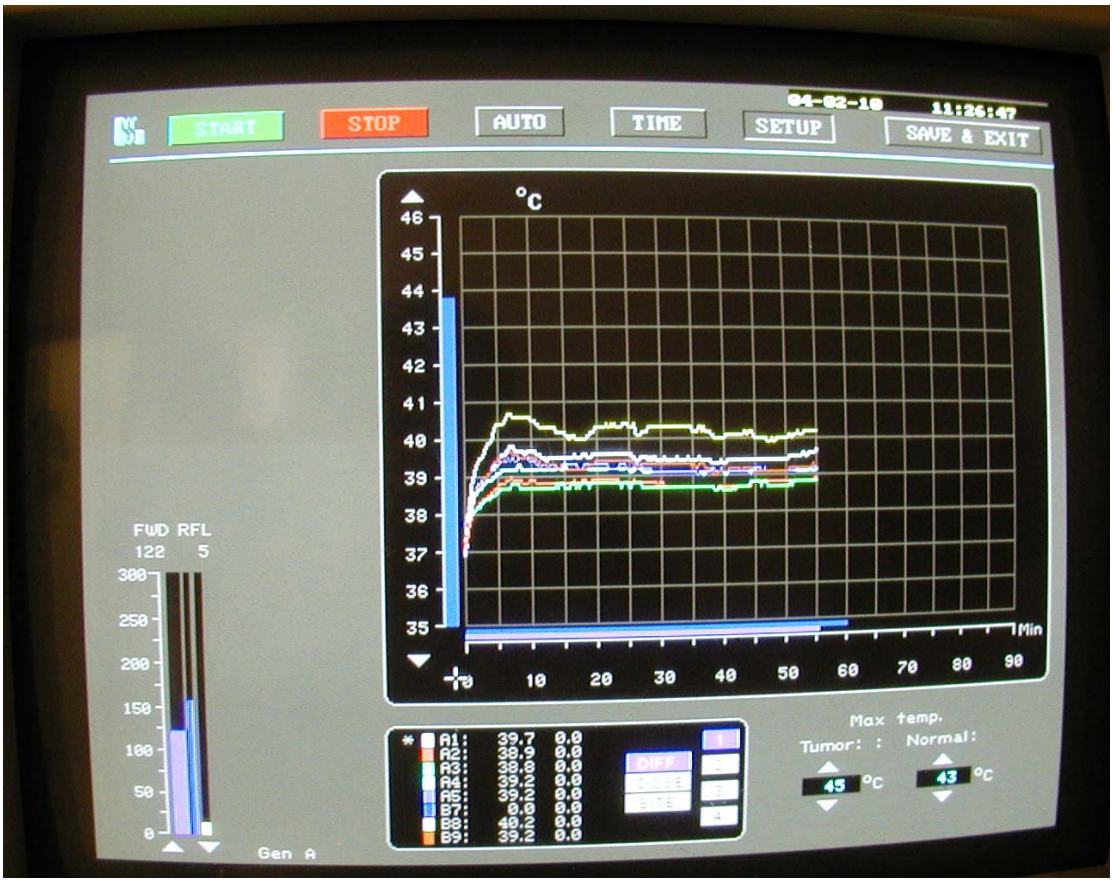
tab. 10. - Vyhodnocení výsledků pacientek s průměrnou dobou sledování 12,5 měsíců - str. 32

Obr. 3. LUND Hyperthermia System

Obr. 4. Uložení pacienta

Obr. 5. Přilepení termistorových sond

Obr. 6. Sledování výkonu a teplot



Obr. 7. Pacientka před a po HT léčbě

Pacientka před HT léčbou

Pacientka po HT léčbě