



Praca poglądowa/Review paper

Artykuł został napisany w ramach rozliczenia grantu

Ocena tolerancji i toksyczności leczenia u pacjentów w trakcie radioterapii skojarzonej z hipertermią

Tolerance and toxicity of treatment in patients undergoing radiotherapy associated with hyperthermia.

Agata Nowak¹

¹Zakład Radioterapii I, Wielkopolskie Centrum Onkologii, Poznań, Polska

Streszczenie

Hipertermia jest dodatkową metodą leczenia wykorzystywaną w terapii guzów litych. Wielkopolskie Centrum Onkologii wykorzystuje aparat Celsius 42+ do przeprowadzania zabiegów hipertermii lokoregionalnej. Badanie przeprowadzono na 20 pacjentkach z nowotworem szyjki macicy. Zabiegi wykonywane były 1-2 razy w tygodniu, w schemacie hipertermia – maksymalnie godzina przerwy – radioterapia, zgodnie z rekomendacjami producenta. Wydaje się, iż ocena komfortu leczenia u pacjentów onkologicznych jest niezwykle ważna, zarówno dla pacjentek, jak i dla rozwoju medycyny. W trakcie przeprowadzonego badania udało się ustalić 4 główne problemy, które pojawiły się w trakcie zabiegu hipertermii, w zależności od ilości sesji czy BMI pacjentki.

Abstract

Hyperthermia is an additional method of treatment used in the therapy of solid tumors. The Greater Poland Cancer Centre uses the Celsius 42+ apparatus to carry out locoregional hyperthermia treatments. The study was conducted on 20 patients with cervical cancer. Treatments were performed 1-2 times a week, in the scheme of hyperthermia - maximum one hour break - radiotherapy, in accordance with the manufacturer's recommendations. It seems that the assessment of the comfort of treatment in oncological

Adres do korespondencji

Agata Nowak

Zakład Radioterapii I,

Wielkopolskie Centrum Onkologii, ul. Garbary 15, 61-866 Poznań, Polska

Telefon. +48 8850543

e-mail: agata.nowak@wco.pl

patients is extremely important, both for patients and for the development of medicine. During the study, four main problems emerged during the hyperthermia treatment, depending on the number of sessions or BMI of the patient.

Słowa kluczowe:: hyperthermia, tolerancja leczenia, toksyczność leczenia

Keywords: hyperthermia, treatment tolerance, treatment toxicity

Wstęp

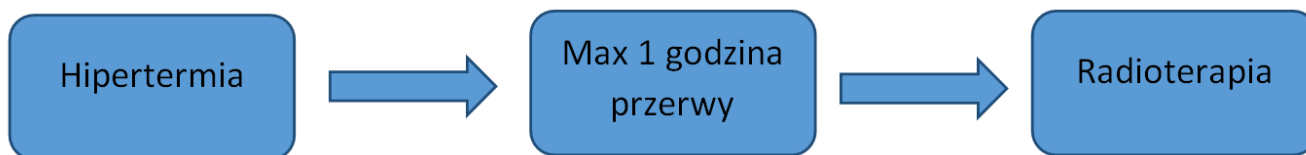
W związku z ciągłym wzrostem zachorowań na nowotwory w Polsce i na świecie, poszukuje się coraz to nowsze i dokładniejsze metody leczenia. Przede wszystkim należy skupić się na metodach, które mogą wspomóc główne metody leczenia nowotworów, takie jak chirurgia, radioterapia i chemioterapia. Zarówno na świecie, jak i w Polsce coraz większe zaufanie wśród lekarzy i pacjentów zyskuje hipertermia. Choć o skuteczności podwyższania temperatury wiedziano już w średniowieczu, dopiero w obecnych czasach hipertermia nabiera coraz większego znaczenia w procesie terapii nowotworowej. Jest to metoda wspomagająca radioterapię i chemioterapię, stosowana, jako uzupełnienie w/w metod leczenia, przez co nie może być stosowana samodzielnie ze względu na brak efektu terapeutycznego. W ocenie efektywności leczenia radio- lub chemioterapią w połączeniu z hipertermią stosuje się bardzo często współczynnik wzmocnienia cieplnego (TER, *thermal enhancement ratio*). Odzwierciedla on, ile razy hipertermia zwiększa efekt biologicznego działania promieniowania jonizującego lub chemioterapii. Jest to iloraz dawki promieniowania lub leku wywołującej określony efekt w normalnej temperaturze do dawki promieniowania lub leku potrzebnej do wywołania tego samego skutku biologicznego w podwyższonej temperaturze. Wartość TER zależy od wielu czynników, jest różna dla poszczególnych temperatur i czasów ekspozycji czy rodzaju zastosowanego chemioterapeutyku.

Cel pracy

Celem niniejszej pracy jest analiza tolerancji i toksyczności leczenia u pacjentów w trakcie radioterapii, u których dodatkowo wykonywano zabiegi hipertermii lokoregionalnej.

Materiał i metoda

Wielkopolskie Centrum Onkologii jako jeden z wiodących ośrodków onkologicznych w Polsce posiada obok nowoczesnej aparatury do radioterapii, także narzędzia do wspomagania terapii nowotworowej, w tym aparat Celsius 42+, wykorzystywany do hipertermii lokoregionalnej. Początkowo wykorzystywano aparaturę do hipertermii śródtkankowej, jednak metoda powierzchniowa wydaje się być bardziej komfortowa dla pacjenta, podtrzymując przy tym podobne efekty terapeutyczne. Obecnie pacjenci leczeni są wg schematu przedstawionego poniżej, rycina 1.



Rycina 1. Schemat skojarzenia radioterapii z hipertermią.

Hipertermia lokoregionalna może być wykonywana w przypadku guzów litych. Jeśli chory wykazuje cechy rozsiewu nowotworowego, metodą dedykowaną jest hipertermia całego ciała.

W WCO w okresie 01.01.2016 -31.12.2018 roku radioterapię skojarzoną z hipertermią przeprowadzono głównie u pacjentek z rakiem szyjki macicy (156), pacjentów z rakiem odbytnicy (15) oraz nowotworem płuc (6), co przedstawia tabela poniżej.

Tabela 1. Liczba pacjentów, u których wykonano zabieg z podziałem na lokalizację.

Lokalizacja	Liczba pacjentów
Szyjka macicy	156
Pochwa	4
Trzon macicy	14
Srom	2
Płuco	6
Pierś	3
Głowa/szyja	6
Odbytница	15

W związku z tym, że najwięcej doniesień naukowych dotyczy skuteczności hipertermii w leczeniu raka szyjki macicy, w przypadku których w przeprowadzonych próbach klinicznych odsetek 3-letnich przeżyć po dodaniu do radioterapii zabiegów hipertermii wzrósł średnio z 27% do 51% ($p = 0,009$) [5,6,7,8,9], badanie oceny tolerancji i toksyczności pacjentów leczonych radioterapią w skojarzeniu z hipertermią przeprowadzono na grupie 20 pacjentek z w/w rozpoznaniem. Zabiegi hipertermii przeprowadzono 1-2 razy w tygodniu. Każda z pacjentek w zależności od długości zaplanowanej radioterapii, miała wykonanych 6-9 zabiegów. Każdorazowo dokonywano wzrostu mocy, zgodnie z zaleceniami producenta, co pokazuje rycina (Ryc. 2) poniżej.

Elektroda górna / arm electrode 250 mm			Zabieg / session 1	Zabieg / session 2	Zabieg / session 3	Zabieg / session 4	Zabieg / session 5+
Elektroda dolna / tile electrode 250 mm							
Temp. chłodzenia / cooling temperature			18°C	16°C	12°C	10°C	8°C
1. Etap	Czas / duration	[min]	20	20	20	20	20
	Moc / power	[W]	40	60	60	80	100
2. Etap	Czas / duration	[min]	10	10	10	10	10
	Moc / power	[W]	60	80	80	100	120
3. Etap	Czas / duration	[min]	10	10	10	10	10
	Moc / power	[W]	70	100	100	130	140
4. Etap	Czas / duration	[min]	10	10	10	10	10
	Moc / power	[W]	90	120	130	150	160
5. Etap	Czas / duration	[min]	10	10	10	10	10
	Moc / power	[W]	100	≥ 130	Max. tolerable power (>130)	Max. tolerable power (>150)	Max. tolerable power (>160)
Energia wysłana applied energy		[kJ]	~240	> 295	> 336	> 414	> 468
Długość sesji /session time		[min]	60	60	60	60	60

Przykład: protokół zabiegu wg. dr n. med. Hüseyin Sahinbas, Praxis-Klinik Hyperthermie & Support Care

Rycina 2. Schemat przeprowadzania zabiegów dla pacjentek z rakiem szyjki macicy.

Większość zdrowych tkanek, dzięki działającym prawidłowo w ich obrębie mechanizmom odprowadzania ciepła, nie ulega uszkodzeniu pod wpływem hipertermii, o ile temperatura nie przekracza progu tolerancji. Jak wykazały badania, temperatura graniczna wynosi 44 stopnie Celsjusza, w trakcie ekspozycji około 1 godziny. Jednak każda z tkanek posiada indywidualną, wrażliwość na działanie wysokiej temperatury. Istotnym problemem może być obszar pooperacyjny, gdzie w obrębie blizny dochodzi do upośledzenia unerwienia, co powoduje zwiększenie odczuwanego bólu.

Każda z pacjentek w trakcie terapii udzielała odpowiedzi na krótkie pytania dotyczące zabiegu. Ankieta zawierała pytania dotyczące występowania wybranych objawów niepokojących oraz oceny leczenia. Analizowano rodzaj i częstość występowania objawów, ilość zabiegów na tolerancję, a także wpływ masy ciała na występowanie objawów niepokojących, a tym samym na toksyczność leczenia.

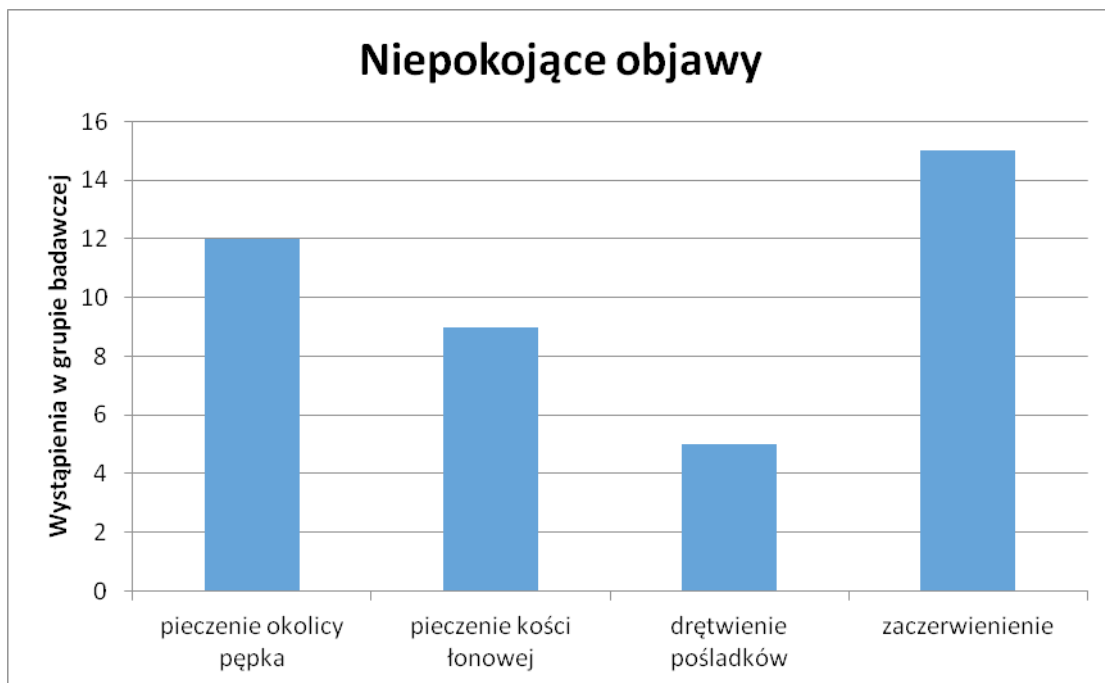
Dokonano oceny tolerancji na podstawie średniej ilości przerw w trakcie zabiegu, zgodnie z tabelą 2.

Tabela 2. Ocena tolerancji w zależności od ilości przerw w trakcie zabiegu

Ilość przerw	Tolerancja
0-2	Bardzo dobra
3-4	dobra
5-	zła

Wyniki

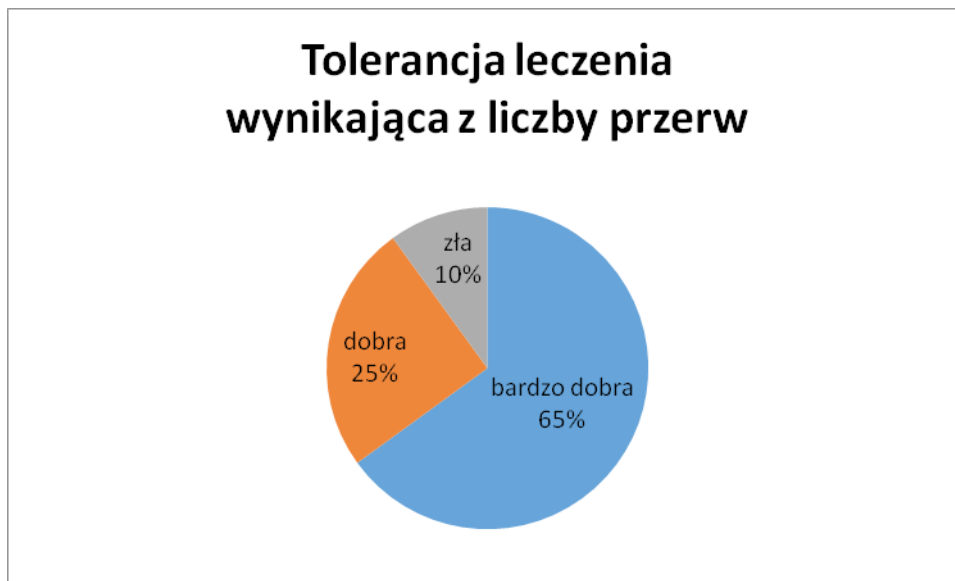
Analiza uzyskanych odpowiedzi pozwala określić 4 główne problemy, takie jak pieczenie kości łonowej, pieczenie okolicy pępka, zaczerwienienie skóry, drętwienie pośladków. Udowodniono, że istnieje bezsprzeczna zależność między ilością zabiegów a częstością występowania objawów niepokojących, co z kolei przekładało się na komfort leczenia pacjenta. U 3 pacjentek objawy niepokojące pojawiały się w trakcie pierwszej lub drugiej sesji, u kolejnych 9 podczas 3 do 4 sesji i u 6 podczas lub po 5 sesji. Wszystkie objawy niepożądane występowały tylko w trakcie zabiegów hipertermii. Żadna z pacjentek nie zgłaszała dolegliwości w trakcie radioterapii, a także nie wskazywała różnic między odczuciami w trakcie zabiegu, kiedy był on poprzedzony hipertermią lub też nie.



Rycina 3. 4 główne objawy niepożądane zgłoszone przez pacjentki.

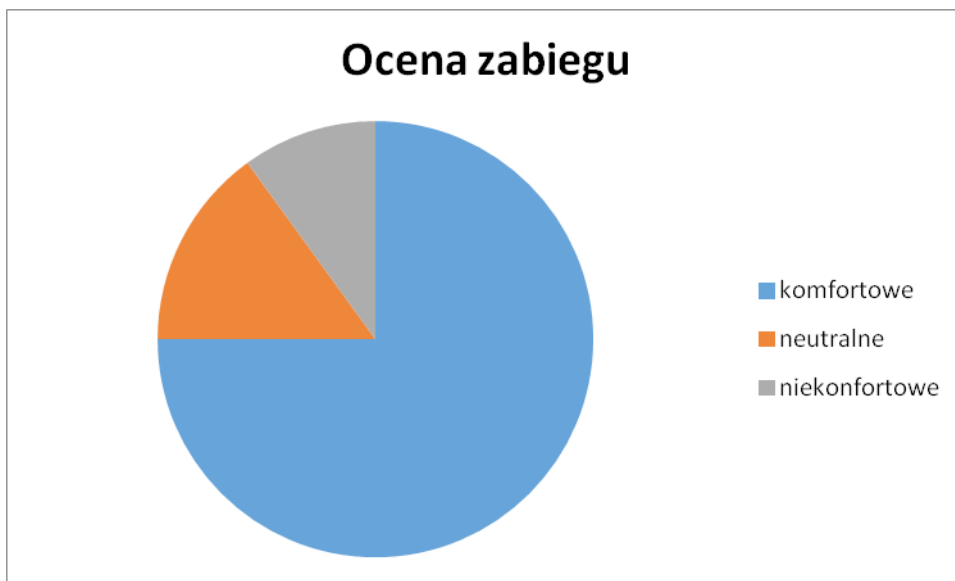
Dokonywano również analizę BMI na tolerancję leczenia. Zauważono, iż u osób z BMI < 25 zawsze występuje objaw pieczenia pępka i zaczerwienienie skóry, natomiast u pacjentek > 18,5 pewne jest wystąpienie objawu pieczenia kości łonowej. Pacjentki z otyłością brzuszną częściej zgłaszały potrzebę zastosowania przerwy w trakcie zabiegu.

Kolejną analizowaną zmienną była liczba przerw w trakcie zabiegu. Okazuje się że 65% pacjentek wykazało tolerancję bardzo dobrą, 25% dobrą, a 10% złą co pokazuje rycina 4.



Rycina 4. Procentowy rozkład tolerancji wykazanych przez pacjentki.

W ankiecie poproszono pacjentki o ocenę zabiegu hipertermii i tak, 15 pacjentek oceniło leczenie jako komfortowe, 3 jako badanie neutralne 2 jako badanie nieprzyjemne (Rycina 5).



Rycina 5. Ocena zabiegu przez pacjentki.

Wnioski

W trakcie badania wykazano, iż objawy niepokojące pojawiają się przede wszystkim między 3-5 sesją, co jest związane z największym wzrostem mocy w w/w sesjach. W trakcie dwóch pierwszych zabiegów wykorzystywana moc jest niska, ponieważ sesje te mają za zadanie przede wszystkim przyzwyczaić organizm do otrzymywania odpowiednio wysokich energii w trakcie kolejnych zabiegów. Przyjmuje się, że efekt terapeutyczny skojarzania hipertermii z radioterapią rozpoczyna się w trakcie 3 zabiegu.

Osoby otyłe sygnalizowały dyskomfort częściej niż pacjenci, u których BMI jest w normie. Wynika to

przede wszystkim z ilości tkanki tłuszczowej zgromadzonej w okolicy brzucha, co powoduje, że spora część dostarczanej energii kumuluje się właśnie w tłuszczu. Aby zniwelować ten efekt należy odpowiednio mocno przycisnąć elektrodę do ciała pacjenta, co często również powoduje dyskomfort pacjenta. Pacjentki, u których BMI jest zbyt niskie, występuje przede wszystkim efekt pieczenia kości łonowej, który jest spowodowany tym, że jest najbardziej wyeksponowaną częścią ciała w obszarze nagrzewanym, w związku z tym elektroda opierając się na niej powoduje punktowe gromadzenie energii, a to prowadzi do nieprzyjemnego uczucia pieczenia.

Dyskusja

Prowadzenie badań dotyczących nowych metod leczenia, w tym hipertermii jest niezwykle istotny ze względu na niewielką ilość randomizowanych badań klinicznych w powyższym temacie. Dodatkowo, należy szczególną uwagę poświęcić ocenie komfortu leczenia pacjenta, co wynika między innymi z tego, iż pacjenci mają coraz większą świadomość prowadzonego i stosowanego leczenia, choroby nowotworowe rozpoznawane są we wcześniejszych stadiach niż kilkanaście lat wcześniej. Zabiegi hipertermii są stosunkowo bezpieczne, niosą za sobą niewielkie ryzyko poważnych skutków ubocznych. Aby hipertermia na stałe weszła do schematów terapeutycznych leczenia onkologicznego, należy nadal poszukiwać odpowiednich metod pomiaru temperatur i najmniej inwazyjnego sposobu nagrzewania tkanek. Pozostaje również wiele pytań, taki jak biologiczne podstawy oddziaływania wysokich temperatur na tkanki nowotworowej. Aby prowadzić skuteczną i co najważniejsze nieinwazyjną radioterapię czy chemioterapię skojarzoną z hipertermią, wymagana jest szczególna ostrożność i duża wiedza na temat obserwowany w niektórych wypadkach wzrost toksyczności leków podczas zabiegów hipertermii [5,6].

Piśmiennictwo / References

- [1] Rzepka E, Puskulluoglu Mirosława Znaczenie hipertermii w leczeniu onkologicznym. ViaMedica 2015
- [2] Wust P, Hildebrandt B, Sreenivasa G, et al. Hyperthermia in combined treatment of cancer. The Lancet Oncology 2002; 3(8):487–497.
- [3] Alexander HR. Isolation perfusion. In: DeVita VT Jr., Hellman S, Rosenberg SA, editors. Cancer: Principles and Practice of Oncology. Vol. 1 and 2. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2001.
- [4] Hildebrandt B, Wust P, Ahlers O, et al. The cellular and molecular basis of hyperthermia. Critical Reviews in Oncology/Hematology 2002; 43(1):33–56.
- [5] Van der Zee et. al, Cervical cancer: radiotherapy and hyperthermia. Int J Hyperthermia. 2006 May;22(3):229–34.
- [6] Van der Zee J. Heating the patient: a promising approach? Annals of Oncology 2002; 13: 1173–1184.
- [7] van der Zee J., González D., van Rhoon G.S., van Dijk J.D., van Putten W.L., Hart A.A. Comparison of radiotherapy alone with radiotherapy plus hyperthermia in locally advanced pelvic tumours: a prospective, randomised, multicentre trial. Dutch Deep Hyperthermia Group. Lancet 2000; 355: 1119–1125.
- [8] Yoko Harima K. Nagata, K. Harima, V. V. Ostapenko, Y. Tanaka, S. Sawada. A randomized clinical trial of radiation therapy versus thermoradiotherapy in stage IIIB cervical carcinoma International Journal of Hyperthermia. 2000-07-17
- [9] Palazzi M., Maluta S., Dall'Oglio S., Romano M. The role of hyperthermia in the battle against cancer. Tumori 2010; 96: 902–910.