

Wstępne wyniki i tolerancja radioterapii skojarzonej z hipertermią w pilotowej grupie chorych na raka piersi z nieoperacyjnymi wznowami na ścianie klatki piersiowej

Beata Sas-Korczyńska¹, Tomasz Walasek², Marcin Hetnał²,
Anna Kokoszka¹, Stanisław Korzeniowski¹

Wstęp. Rozwój wznowy po mastektomii jest niekorzystnym czynnikiem prognostycznym i wpływa na pogorszenie jakości życia u chorych na raka piersi. Niepowodzenie to dotyczy 5-45% chorych. Podstawowe metody leczenia wznów miejscowych to chirurgia i leczenie systemowe (chemio- i hormonoterapia). W przypadku nieoperacyjnych zmian albo braku doszczędności zabiegu, leczenie miejscowe polega na zastosowaniu radioterapii. Skojarzenie tej metody z równoczesną hipertermią pozwala na uzyskanie całkowitych remisji u 44-57% chorych.

Materiał i metody. Przedstawiono wstępne wyniki oraz tolerancję radioterapii skojarzonej z miejscową hipertermią w pilotowej grupie 6 chorych z wznowami raka piersi po mastektomii. U wszystkich chorych wznowy zlokalizowane były na ścianie klatki piersiowej. Radioterapia wiązką fotonowo-elektronową stosowana była jeden raz dziennie przez 5 dni w tygodniu, a miejscowa hipertermia prowadzona była 3 razy w tygodniu przez 60 minut, bezpośrednio przed radioterapią.

Wyniki. U 1 chorej z powodu progresji wcześniej zakończono leczenie. U 5 chorych, u których przeprowadzono pełne zaplanowane leczenie, uzyskano całkowitą regresję zmian na ścianie klatki piersiowej. Odczyn popromienny oceniony został w stopniu G2-4. W trakcie obserwacji u 3 chorych stwierdzono rozwój przerzutów odległych, a u 1 chorej rozpoznano raka drugiej piersi.

Podsumowanie. Wstępna ocena wyników i tolerancji radioterapii stosowanej w skojarzeniu z hipertermią wskazuje na skuteczność takiego postępowania. Jednak ze względu na wysokie ryzyko rozwoju przerzutów odległych nie bez znaczenia jest tutaj zastosowanie leczenia systemowego.

The preliminary results and tolerance of radiotherapy in combined with hyperthermia in pilot group of patients with inoperable breast cancer localized at chest wall

Introduction. The development of local recurrence is an unfavourable prognostic factor in patients with breast cancer, and negatively affects their quality of life. This failure is observed in 5-45% patients. The essential methods applied in the treatment of patients with breast cancer recurrence involves surgery and systemic therapy (chemo- and hormonotherapy). Radiotherapy is used in cases of inoperable or non-radically operable chest wall recurrence of breast cancer. Local hyperthermia applied in combination with radiotherapy allows for complete remission in 44-57% of patients. This paper presents the early treatment results and tolerance of combined radiotherapy and local hyperthermia performed in a pilot group of patients with breast cancer recurrences.

Material and methods. In all 6 patients the recurrences were localized in the chest wall. Radiotherapy with mixed photon-electron beam was given once a day, 5 days a week. Local hyperthermia was applied three times a week, for 60 minutes, immediately before irradiation. In one patient, therapy was discontinued due to disease progression.

Results. Complete remission after therapy was observed in 5 patients. These patients developed G2-4 skin reaction. During follow up, 4 patients developed failures: distant metastases (3 patients) or cancer of the second breast (1 patient).

¹ Klinika Nowotworów Piersi i Klatki Piersiowej

² Zakład Radioterapii

Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie
Oddział w Krakowie

Conclusions. The preliminary results and tolerance of combination radiotherapy and local hyperthermia showed that this method is effective in patients with breast cancer recurrence. Nevertheless, considering the high risk of dissemination in these patients, the role of systemic therapy is also important.

Słowa klucze: rak piersi, wznowa miejscowa, radioterapia, hipertermia

Key words: breast cancer, local recurrent, radiotherapy, hyperthermia

Wstęp

Według danych literaturowych, u chorych na raka piersi częstość rozwoju wznovy po mastektomii waha się od 5% do 45% [1-5]. Wykazano, że do czynników istotnie zwiększających ryzyko rozwoju wznovy należą: wyjściowe zaawansowanie loko-regionalne raka piersi, brak obecności receptora dla hormonów płciowych, niższy stopień zróżnicowania nowotworu oraz rodzaj zastosowanej metody uzupełniającego leczenia [6, 7].

Zastosowanie pooperacyjnej radioterapii u chorych, u których stwierdza się obecność niekorzystnych czynników prognostycznych, wpływa na zmniejszenie częstości rozwoju miejscowych niepowodzeń do 2-15% [3, 5, 8, 9].

Rozwój wznovy miejscowej jest niekorzystnym czynnikiem prognostycznym. U większości takich chorych, miejscowemu niepowodzeniu towarzyszy rozwój przerzutów odległych, czego konsekwencją jest skrócenie czasu przeżycia [2, 3, 7, 10].

Dodatkowo, sam rozwój wznovy wpływa niekorzystnie na jakość życia chorej. Jest to skutkiem występowania objawów szerzenia się nowotworu (ból, krwawienie, owrzodzenie skóry, obrzęk). Ponadto, pewną rolę odgrywa też aspekt psychologiczny, którym jest tutaj stres, jaki towarzyszy widocznej zmianie chorobowej [11, 12].

U chorych ze wznową raka piersi podstawową metodą leczenia jest chirurgia, która jest kojarzona z leczeniem systemowym (chemioterapia, hormonoterapia). W przypadku nieoperacyjnych zmian albo, gdy wykonany zabieg operacyjny nie był doszczętny, leczenie miejscowe polega na zastosowaniu radioterapii. Jednak wydolność tej metody jest również ograniczona. Dlatego poszukiwane są sposoby wpływające na poprawę skuteczności radioterapii. Jednym z nich jest skojarzenie radioterapii z miejscową hipertermią. Według danych z piśmiennictwa, takie postępowanie pozwala na uzyskanie pozytywnej odpowiedzi na leczenie u 64-80% chorych, a całkowita remisja obserwowana jest u 44-57% chorych [5, 13-21].

Cel

Celem pracy jest przedstawienie wstępnych wyników i tolerancji zastosowania radioterapii w skojarzeniu z miejscową hipertermią w pilotowej grupie 6 chorych na raka piersi, u których po mastektomii wystąpiły wznovy zlokalizowane na ścianie klatki piersiowej.

Materiał i metody

Przedstawiono pilotową grupę 6 chorych na raka piersi, u których z powodu wznovy zlokalizowanej na ścianie klatki piersiowej zastosowano radioterapię w skojarzeniu z hipertermią.

Leczenie przeprowadzono w Centrum Onkologii – Instytucie im. Marii Skłodowskiej-Curie Oddział w Krakowie w okresie od kwietnia 2009 r. do października 2010 r.

W Tabeli I zestawiono kliniczną charakterystykę omawianych chorych.

Tab. I. Charakterystyka kliniczna 6 chorych na raka piersi leczonych z powodu nieoperacyjnej wznovy zlokalizowanej na ścianie klatki piersiowej, u których zastosowano hipertermię w skojarzeniu z radioterapią

Parametr kliniczny	Liczba chorych
Wiek rozpoznania raka piersi poniżej 50 r.ż.	34-73 4
Leczenie raka piersi	
Chemioterapia:	
– neoadiuwantowa	3
– adiuwantowa	1
– neoadiuwantowa i adiuwantowa	2
Chirurgia:	
– mastektomia radykalna	6
Hormonoterapia:	
– tamoksyfen	3
– inhibitor aromatazy	1
Czas rozwoju wznovy: Zakres: 1-197 miesięcy	
– od rozpoznania raka piersi	4-17 mies.
– od leczenia chirurgicznego	1-14 mies.
– od rozpoznania i leczenia chirurgicznego	197 mies.

Wiek chorych w chwili rozpoznania raka piersi wahał się od 34 do 73 lat (4 spośród 6 chorych były w wieku powyżej 50 lat). Ze względu na miejscowe zaawansowanie raka piersi, u 5 chorych zastosowano neoadiuwantową chemioterapię. U wszystkich chorych wykonano zabieg mastektomii, po której 3 chorych otrzymało uzupełniającą chemioterapię. Cztery chore otrzymały hormonoterapię.

U żadnej z omawianych 6 chorych po mastektomii nie była stosowana pooperacyjna radioterapia, co wynikało z wczesnego rozwoju wznovy po leczeniu chirurgicznym (u 4 chorych 1-2 miesiące po mastektomii), kilkakrotnego leczenia chirurgicznego wznovy (u 1 chorej 14 miesięcy po mastektomii). U tej chorej radioterapia skojarzona z hipertermią była prowadzona po wyczerpaniu możliwości chirurgicznego leczenia wznovy (ostatni zabieg był nieradykalny).

Leczenie nieoperacyjnych wznów polegało na zastosowaniu radioterapii w skojarzeniu z równoczesną miejscową hipertermią

Radioterapia prowadzona była w warunkach teleradioterapii, przy użyciu mieszanej wiązki fotonowo-elektronowej, generowanej w liniowym przyspieszacz *Clinac 2300*. Obszar napromieniowany (PTV) obejmował ścianę klatki piersiowej i regionalne węzły chłonne z 1-centymetrowym marginesem. Planowanie radioterapii odbywało się przy użyciu komputerowego systemu planowania leczenia. Energie stosowanych wiązek były dobrane indywidualnie przy uwzględnieniu anatomicznych parametrów chorych. Na obszar (PTV) podano dawkę 45 Gy

w 20 frakcjach (2 chore). U 4 chorych planowana dawka wynosiła 50 Gy w 25 frakcjach. U 1 chorej ze względu na progresję zakończono radioterapię po dawce 26 Gy. U pozostałych 3 chorych po podaniu planowanej dawki 50 Gy kontynuowano radioterapię, podwyższając dawkę na obszar wznowy (tzw. *boost*) o 10 Gy podanych w 5 frakcjach.

Miejskowa hipertermia stosowana była przy użyciu systemu BSD-500, który emituje energię elektromagnetyczną o częstotliwości 915 MHz i mocy 35 Watt, co pozwala na uzyskanie temperatury terapeutycznej w zakresie 40-41°C. Zabiegi miejscowej hipertermii prowadzone były 3 razy w tygodniu (co 2-gi dzień) przez 60 minut, bezpośrednio przed radioterapią. Obszar poddany hipertermii obejmował wznowę z odpowiednim marginesem (w przypadku chorych, u których stosowano *boost*, obszary te pokrywały się).

U 5 chorych, które otrzymały pełne leczenie, przeprowadzono 11-15 seansów hipertermii. U 1 chorej, u której wcześniej zakończono leczenie z powodu progresji choroby, zastosowano 7 seansów.

U 3 chorych leczenie miejscowe skojarzone było z hormonoterapią.

U wszystkich chorych stwierdzono wystąpienie objawów nasilenia odczynu popromiennego w obrębie skóry napromienianego obszaru. Zmiany te zlokalizowane były przede wszystkim na terenie, gdzie stosowana była miejscowa hipertermia. Stopień nasilenia odczynu, oceniony według kryteriów RTOG, przedstawiał się następująco: G2 (suche złuszczenie naskórka) u 3 chorych, G3 (wilgotne złuszczenie naskórka) u 2 chorych i G4 (złuszczające zapalenie, martwica skóry) u 1 chorej.

Wyniki

Wyniki oraz tolerancję zastosowania skojarzonej radioterapii i miejscowej hipertermii zestawiono w Tabeli II.

Tab. II. Zestawienie metod i wyników leczenia i tolerancji u 6 chorych na raka piersi z nieoperacyjnymi wznowami na ścianie klatki piersiowej

Metody i wyniki leczenia	Liczba chorych
Metody leczenia:	
– chirurgia	4
– hormonoterapia	3
– radioterapia dawka:	6
45 Gy w 20 frakcjach	2
60 Gy w 30 frakcjach	3
Wcześniejsze zakończenie leczenia (26 Gy) z powodu progresji	1
– hipertermia liczba seansów	11-15
Tolerancja leczenia:	
– stopień nasilenia odczynu na skórze:	
G2	3
G3	2
G4	1
Wynik leczenia:	
– całkowita regresja	5
– progresja w czasie leczenia	1
Obserwacja:	
– nowotwór drugiej piersi	1 (3 miesiące)
– przerzuty odległe	4 (2-9 miesięcy)
– bez objawów nowotworu	1 (11 miesięcy)

Po zastosowanym leczeniu u 5 spośród 6 chorych uzyskano całkowitą regresję zmian na ścianie klatki piersiowej. Jak już wyżej wspomniano, u 1 chorej w trakcie leczenia doszło do progresji choroby, co było przyczyną wcześniejszego zakończenia leczenia.

W okresie obserwacji wynoszącym 4-11 miesięcy, u 3 chorych stwierdzono rozwój przerzutów odległych, które zlokalizowane były w: kościach, wątrobie oraz węzłach chłonnych nadobojczykowych. U 1 chorej rozpoznano nowotwór drugiej piersi. Niepowodzenia te wystąpiły w czasie 2-9 miesięcy po zakończeniu leczenia miejscowego.

Jedna chora pozostaje w obserwacji 11 miesięcy i nie stwierdza się u niej objawów czynnej choroby nowotworowej. Zaznaczyć należy, że jest to chora, u której wznowa na ścianie klatki piersiowej rozwinęła się późno, tj. 197 miesięcy po zabiegu mastektomii.

Dyskusja

Wyniki badań eksperymentalnych i obserwacji klinicznych wskazują, że po zastosowaniu hipertermii w skojarzeniu z radioterapią i/albo chemioterapią, obserwowana jest poprawa wyników leczenia, szczególnie w zakresie wyleczalności miejscowej (*local control*). Dotyczy to nowotworów: terenu głowy i szyi, piersi, mózgu, przewodu pokarmowego, szyjki macicy, odbytnicy, prostaty, płuc, czerniaka oraz mięsaków [15, 22, 23]. Współczynnik terapeutyczny zastosowania hipertermii w skojarzeniu z radioterapią wynosi: 1,4 dla nowotworów terenu głowy i szyi, 1,5 dla raka piersi i 2 dla czerniaka [24, 25].

Pozytywny wpływ hipertermii na poprawę skuteczności radioterapii jest szczególnie widoczny w przypadku leczenia chorych z obecnością powierzchniowych guzów. Potwierdzają to wyniki badania randomizowanego przedstawione przez Jones i wsp. Autorzy wykazali, że w przypadku leczenia powierzchniowych guzów (głębokość naciekania nie przekracza 3 cm) częstość całkowitych remisji po zastosowaniu hipertermii i radioterapii jest istotnie wyższa, w porównaniu z wynikami po samodzielnej radioterapii (66% vs 42%) [26].

Radio- i chemioczulający efekt hipertermii jest skutkiem jej wielopoziomowego mechanizmu działania [22, 25-27]. Obserwowane jest zahamowanie naprawy uszkodzeń DNA oraz synchronizacja komórek w cyklu. Pod wpływem hipertermii w środowisku guza zachodzą zmiany utleniania, odczynu oraz stopnia odżywienia, które są konsekwencją zmian przepływu krwi [22, 28]. Wszystkie te zmiany prowadzą do zwiększenia wrażliwości komórek na radioterapię i chemioterapię. Ponadto, pod wpływem podwyższonej temperatury powstają białka szoku termicznego (HSP – *heat shock proteins*), które wpływają na odpowiedź immunologiczną [22, 27, 29-31]. Dodatkowym mechanizmem działania hipertermii jest zahamowanie aktywności telomerazy, co jest kolejnym przyczynkiem do wzrostu promieniowrażliwości [32].

Hipertermia polega na ekspozycji tkanek ciała na temperaturę 41°C. Źródłem ciepła jest tutaj energia elektromagnetyczna albo ultradźwiękowa. W zależności od

wielkości obszaru i sposobu (inwazyjności) ogrzewania tkanek wyróżniane są:

- hipertermia miejscowa (podwyższenie temperatury dotyczy ograniczonego obszaru), w której źródło ciepła może być zlokalizowane zewnętrznie, śródtkankowo albo na powierzchni;
- hipertermia perfuzyjna, w której celem jest podwyższenie temperatury w określonym regionie (kończyna, narząd, jama ciała);
- hipertermia całego ciała, której skutkiem jest ocieplenie całego ciała [15, 22, 33].

Wyniki badań randomizowanych potwierdzają pozytywny wpływ zastosowania hipertermii w skojarzeniu z radioterapią w leczeniu chorych z wznowami raka piersi zlokalizowanymi na ścianie klatki piersiowej. Vernon i wsp. w przeprowadzonej analizie 5 badań wykazali, że całkowita remisja częściej jest obserwowana po radioterapii skojarzonej z hipertermią niż po samodzielnej radioterapii (59% vs 41%). Autorzy ocenili, że współczynnik poprawy wyników po zastosowaniu hipertermii wyniósł 2,3. Ponadto, wykazali, że skojarzenie radioterapii z hipertermią jest najbardziej skuteczne w przypadku, gdy wznovy rozwinęły się w obszarze wcześniej napromienianym, gdzie istnieje konieczność stosowania niższych dawek w czasie ponownej radioterapii [34, 35].

Wielkość nacieku, wysokość temperatury oraz sposób frakcjonowania hipertermii są czynnikami, które wpływają na skuteczność stosowania radioterapii w skojarzeniu z hipertermią [36].

Wyższe odsetki wyleczeń miejscowych po zastosowaniu skojarzonej hipertermii z radioterapią obserwowane są u tych chorych, u których leczeniem objęty był obszar mikroskopowej choroby, w porównaniu do leczonych ze zmianami makroskopowymi. Hehr i wsp. przedstawili wyniki 1- i 2-letnich wyleczeń miejscowych, w zależności od wielkości wznovy raka piersi po mastektomii. W przypadku leczenia chorych ze zmianami mikroskopowymi (po nieradykalnym zabiegu chirurgicznym) odsetki te wynosiły 89% i były znacznie wyższe niż w przypadku leczenia chorych ze zmianami makroskopowymi, dla których wynosiły: 71% (1-roczone) i 46% (2-letnie). Ponadto, autorzy wykazali istotną zależność wyniku leczenia od wysokości dawki radioterapii. Odsetki 1- i 2-letnich wyleczeń miejscowych dla dawki poniżej 60 Gy wynosiły odpowiednio: 51% i 38% oraz 84% i 60% w przypadku stosowania dawki powyżej 60 Gy [37].

Z kolei Welz i wsp. przedstawili wyniki zastosowania hipertermii skojarzonej z radioterapią w dwóch sytuacjach klinicznych u chorych po niedoszczętnie wykonanej mastektomii oraz u chorych leczonych chirurgicznie z powodu „wczesnej” wznovy po mastektomii. W obu podgrupach podawano dawkę radioterapii 60 Gy, a hipertermia (temperatura 41°C przez 60 minut) stosowana była 2 razy w tygodniu. W obu grupach 3-letnie przeżycia całkowite były porównywalne (90% i 89%). Różnice widoczne były w odsetkach przeżycia bezobjawowego i wyleczenia miejscowego w analizowanych grupach chorych. W przypadku leczenia chorych z wznową wynosiły one odpowiednio: 69% i 81%, a w przypadku

leczenia chorych po niedoszczętnych zabiegach wynosiły: 64% i 75%. Wyniki te potwierdzają skuteczność stosowania skojarzonej hipertermii i radioterapii w leczeniu chorych z wznowami raka piersi [38].

Inni autorzy zwracają uwagę, że takie postępowanie jest skuteczne w przypadku wznovy zlokalizowanej na ścianie klatki piersiowej [16, 21, 39].

W przedstawionym materiale własnym, chore, u których stwierdzono rozwój wznovy, nie były wcześniej napromieniane. Hipertermia w skojarzeniu z radioterapią u 5 spośród 6 chorych stosowana była na obszar zmian makroskopowych, a u 1 chorej leczenie prowadzono na obszarze mikroskopowej nieradykalności zabiegu wycięcia wznovy. Po zastosowanym leczeniu u 5 spośród 6 chorych stwierdzono całkowitą regresję, u 1 chorej doszło do progresji nacieku w trakcie leczenia. Obserwacje własne wskazują, że stosowanie skojarzonej hipertermii i radioterapii wpływa na nasilenie odczynu popromiennego (w stopniu G3) w terenie napromienianym, co w znacznym stopniu wpływa na pogorszenie jakości życia.

Dane z literatury wskazują, że po zastosowaniu skojarzonej radioterapii i hipertermii objawami nasilonego odczynu popromiennego są: złuszczenie wilgotne (30-32% chorych), owrzodzenie tkanek miękkich (21% chorych) oraz martwica skóry (19% chorych) [35-37]. Oldenborg i wsp. podają, że oszacowana częstość rozwoju nasilonego odczynu popromiennego (G3) oraz późnych powikłań wynosi 40%. Wartość ta dotyczy chorych, u których przeprowadzono ponowną radioterapię w skojarzeniu z hipertermią [35].

Inni autorzy uważają, że w przypadku ponownej radioterapii, hipertermia nie tylko wpływa na wzrost promieniowrażliwości, ale również wykazuje protekcyjne działanie w stosunku do rozwoju teleangiektazji. Van der Zee i wsp. uważają, że hipertermia wpływa na nasilenie proliferacji komórek śródbłonka i stosunkowo szybkie zastępowanie komórek uszkodzonych w wyniku działania promieniowania jonizującego [40].

Podsumowanie

1. Radioterapia stosowana w skojarzeniu z miejscową hipertermią jest skutecznym sposobem postępowania u chorych na raka piersi z wznowami po mastektomii.
2. Rozwojowi wznovy stosunkowo często towarzyszy wystąpienie przerzutów odległych, dlatego u takich chorych należy pamiętać o konieczności stosowania leczenia systemowego.

Dr med. Beata Sas-Korczyńska

Klinika Nowotworów Piersi i Klatki Piersiowej
Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie
Oddział w Krakowie
ul. Garncarska 11, 31-115 Kraków
email: z5korczy@cyf-kr.edu.pl

Piśmiennictwo

1. Katz A, Strom EA, Buchholz TA i wsp. Locoregional recurrence patterns after mastectomy and doxorubicin-based chemotherapy: Implications for postoperative irradiation. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2817-27.
2. Nielsen HM, Overgaard M, Grau C i wsp. Study of failure pattern among high-risk breast cancer patients with or without postmastectomy radiotherapy in addition to adjuvant systemic therapy: Long-term results from the Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCCG 82 b and c randomized studies. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2268-75.
3. Ragaz J, Olivetto IA, Spinelli JJ i wsp. Locoregional radiation therapy in patients with high-risk breast cancer receiving adjuvant chemotherapy: 20-year results of the British Columbia randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 116-26.
4. MacDonald SM, Abi-Raad RF, Alm El-Din MA i wsp. Chest wall radiotherapy: middle ground for treatment of patients with one to three positive lymph nodes after mastectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 75: 1297-303.
5. Zagar TM, Oleson JR, Vujaskovic Z i wsp. Hyperthermia combined with radiation therapy for superficial breast cancer and chest wall recurrence: A review of the randomised data. *Int J Hyperthermia* 2010; 26: 612-17.
6. Brewster AM, Hortobagyi GN, Broglio KR i wsp. Residual risk of breast cancer recurrence 5 years after adjuvant therapy. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100: 1179-83.
7. Bhadari T, Dizon DS, Taneja C i wsp. Clinical characteristics of women presenting with skin-only recurrence of breast cancer. *Am J Surg* 2007; 194: 494-96.
8. Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J i wsp. Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. Danish Breast Cancer Cooperative Group 82b Trial. *N Engl J Med* 1997; 337: 949-55.
9. Overgaard M, Jensen MB, Overgaard J i wsp. Postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal breast cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82c randomized trial. *Lancet* 1999; 353: 1641-48.
10. Dunst J, Steil B, Furch S i wsp. Prognostic significance of local recurrence in breast cancer after postmastectomy radiotherapy. *Strahlenther Onkol* 2001; 177: 504-10.
11. Perez LA, Brady LW. *Breast cancer: Locally advanced, inflammatory and recurrent tumors*. Philadelphia: Lippincott; 2003.
12. De Vita V, Hellman S, Rosenberg SA. *Cancer of the breast*. W: De Vita V, Hellman S, and Rosenberg SA, editors. Cancer. Philadelphia: Lippincott; 2001.
13. Feyerabend T, Wiedemann GJ, Jager B i wsp. Local hyperthermia, radiation, and chemotherapy in recurrent breast cancer in feasible and effective expect for inflammatory disease. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 2001; 49: 1317-25.
14. Wahl AO, Rademaker A, Kiel KD i wsp. Multi-institutional review of repeat irradiation of chest wall and breast for recurrent breast cancer. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 2008; 70: 477-84.
15. van der Zee J, Vujaskovic Z, Kondo M i wsp. The Katoda Fund International Forum 2004 – clinical group consensus. *Int J Hyperthermia* 2008; 24: 111-122.
16. Gonzalez D, van Dijk JDP, Blank LECM. Chest wall recurrences of breast cancer: results of combined treatment with radiation and hyperthermia. *Radiotherapy and Oncology* 1988; 12: 95-103.
17. Bornstein BA, Scott Zouranjian P, Hansen JL i wsp. Local hyperthermia, radiation therapy, and chemotherapy in patients with local-regional recurrence of breast carcinoma. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 1992; 25: 79-85.
18. van der Zee J, Treurniet-Donker AD, The SK i wsp. Low dose reirradiation in combination with hyperthermia; a palliative treatment for patients with breast cancer recurring in previously irradiated areas. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 1988; 15: 1407-13.
19. Bicher HI, Wolfstein RS, Lewinsky BS i wsp. Microwave hyperthermia as an adjunct to radiation therapy: summary experience of 256 multifraction treatment cases. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 1986; 12: 1667-71.
20. Amichetti M, Valdagni R, Graiff C i wsp. Local-regional recurrences of breast cancer: treatment with radiation therapy and local microwave hyperthermia. *Am J Clin Oncol* 1991; 14: 60-65.
21. Myerson RJ, Straube WL, Moros EG i wsp. Simultaneous superficial hyperthermia and external radiotherapy: report of thermal dosimetry and tolerance to treatment. *Int J Hyperthermia* 1999; 15: 251-66.
22. Wust P, Hildebrandt B, Sreenivasa G i wsp. Hyperthermia in combined treatment of cancer. *Lancet* 2002; 3: 497-97.
23. Falk MH, Issels RD. Hyperthermia in oncology. *Int J Hyperthermia* 2001; 17: 1-18.
24. Engin K, Leeper DB, Tupchong L i wsp. Thermoradiotherapy in the management of superficial malignant tumors. *Clinical Cancer Research* 1995; 1: 139-45.
25. Overgaard J. The current and potential role of hyperthermia in radioteherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 16: 535-49.
26. Jones EL, Oleson JR, Prosnitz LR i wsp. Randomized trial of hyperthermia and radiation for superficial tumors. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3079-85.
27. Vanderwaal RP, Maggi LB, Weber JD i wsp. Nucleophosmin redistribution following heat shock: a role in heat-induced radiosensitization. *Cancer Res* 2009; 69: 6454-6462.
28. Waterman FM, Komarnicky L, Leeper DB. The response of human tumour blood flow to a fractionated course of thermoradiotherapy. *Int J Hyperthermia* 1998; 14: 421-434.
29. Torigoe T, Tamura Y, Sato N. Heat shock proteins and immunity: application of hyperthermia for immunomodulation. *Int J Hyperthermia* 2009; 25: 610-616.
30. Schmitt E, Gehrman M, Brunet M i wsp. Intracellular and extracellular functions of heat shock proteins: repercussions in cancer therapy. *J Leukoc Biol* 2007; 81: 15-27.
31. Skitzki JJ, Repasky EA, Evans SS. Hyperthermia as an immunotherapy strategy for cancer. *Curr Opin Investig Drugs* 2009; 10: 550-58.
32. Agarwal M, Pandita S, Hunt CR i wsp. Inhibition of telomerase activity enhances hyperthermia-mediated radiosensitization. *Cancer Res* 2008; 68: 3370-78.
33. van der Zee J. Heating the patient: a promising approach? *Annals of Oncology* 2002; 13: 1173-84.
34. Vermon CC, Hand JW, Field SB i wsp. Radiotherapy with or without hyperthermia in the treatment of superficial localized breast cancer: results from five randomized controlled trials. International Collaborative Hyperthermia Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 35: 731-44.
35. Oldenburg S, van Os RM, van Rij CM i wsp. Elective re-irradiation and hyperthermia following resection of persistent locoregional recurrent breast cancer: a retrospective study. *Int J Hyperthermia* 2010; 26: 136-44.
36. Lindholm CE, Kjellen E, Nilsson P i wsp. Prognostic factors for tumour response and skin damage to combined radiotherapy and hyperthermia in superficial recurrent breast carcinomas. *Int J Hyperthermia* 1995; 11: 337-55.
37. Hehr T, Lamprecht U, Glocker S i wsp. Thermoradiotherapy for locally recurrent breast cancer with skin involvement. *Int J Hyperthermia* 2001; 17: 291-301.
38. Welz S, Hehr T, Lamprecht U i wsp. Thermoradiotherapy of the chest wall in locally advanced or recurrent breast cancer with marginal resection. *Int J Hyperthermia* 2005; 21: 159-67.
39. Ben-Josef R, Vigler N, Inbar M i wsp. Hyperthermia combined with radiation therapy in the treatment of local recurrent breast cancer. *Isr Med Assoc J* 2004; 6: 392-85.
40. van der Zee, Wijnmaalen AJ, Haveman J i wsp. Hyperthermia may decrease the development of telangiectasia after radiotherapy. *Int J Hyperthermia* 1998; 14: 57-64.

Otrzymano: 1 marca 2011 r.
Przyjęto do druku: 22 kwietnia 2011 r.