

هایپرترمی، روشی نوین در درمان سرطان

دکتر داریوش فاتحی*، دکتر یاکوبا فان در زی**، دکتر خیرارد کورنلیس فان رون***

*استادیار گروه فیزیک پزشکی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، شهرکرد، ایران
 **دانشیار و متخصص هایپرترمیک آنکولوژی، گروه هایپرترمی، دانشکده رادیوتراپی، دانشگاه اراسموس، روتردام، هلند
 ***دانشیار و رئیس گروه هایپرترمی، دانشکده رادیوتراپی، دانشگاه اراسموس، روتردام، هلند

تاریخ دریافت: ۸۷/۵/۲۳

تاریخ پذیرش: ۸۷/۹/۱۲

چکیده

هدف این مقاله معرفی تکنیک درمانی هایپرترمی (افزایش کنترل شده‌ی حرارت تومور به میزان $3-8^{\circ}\text{C}$) به عنوان یک روش درمان الحاقی است. این تکنیک به صورت موضعی سطحی، عمقی، داخل تومور و هایپرترمی تمام بدن اعمال می‌شود. تحقیقات نشان می‌دهد در مواردی که هایپرترمی به همراه پرتو درمانی یا شیمی درمانی یا هر دو روش استفاده شده است، بدون افزایش قابل ملاحظه‌ی عوارض جانبی، میزان پاسخ تومور به درمان، کنترل موضعی تومور، آثار تسکین درد و درصد بقای بیماران افزایش قابل توجهی داشته است. پیشرفت‌های عظیمی که در دو دهه‌ی اخیر در زمینه‌ی تکنیک‌های فیزیکی هایپرترمی، ترمومتری و مدل‌سازی در طراحی درمان به دست آمده است، باعث استفاده‌ی روزافزون از این روش درمانی در کشورهای مختلف گردیده است. امروزه در درمان تومورهای سینه، ملانوم، گلیوبلاستوم، سروگردن، دهانه‌ی رحم، مثانه و رکتوم، افزودن هایپرترمی به رژیم‌های درمانی معمول توصیه می‌شود. از آن جا که این تکنیک در کشور ما تقریباً گمنام است، نیاز به شناخت آن به طور کامل محسوس می‌باشد.

هایپرترمی، پرتو درمانی، شیمی درمانی، درمان‌های مرکب، سرطان.

واژگان کلیدی:

تعداد صفحات: ۱۵

تعداد جدول‌ها: ۱

تعداد نمودارها: ۳

تعداد منابع: ۸۶

دکتر داریوش فاتحی، استادیار گروه فیزیک پزشکی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، شهرکرد، ایران.

E-mail: d.fatehi@yahoo.com

آدرس نویسنده‌ مسئول:

مقدمه

امروزه برای از بین بردن تومورهای سرطانی و بهتر شدن نتیجه‌ی درمان، توجه زیادی به رژیم‌های درمانی ترکیبی شده است (۱-۳). بدون شک دلیل استفاده از دیگر رژیم‌های درمانی همراه با پرتودرمانی، جلوگیری از عود مجدد تومور است. یکی از مهمترین دلایل عود مجدد تومور، وجود سلول‌های هایپوکسیک (کم اکسیژن) در ناحیه‌ی مرکزی تومورهاست. این سلول‌ها نسبت به سلول‌های محیطی تومور دارای pH کمتری نیز می‌باشند. این شرایط باعث می‌شود که سلول‌های ناحیه‌ی مرکزی تومور نسبت به پرتوهای % و ۷ مقاومت بیشتری نشان دهند. از آن جا که نسبت تشدید اکسیژن (OER: oxygen enhancement ratio) برای این پرتوها حدود ۲-۳ می‌باشد، برای ایجاد تعداد معینی آسیب در شرایط هایپوکسیک، بایستی دز پرتو را ۲-۳ برابر افزایش داد که این کار دز دریافتی بافت‌های سالم را نیز افزایش خواهد داد (۴). برای غلبه بر این مشکل کوشش‌های فراوانی شده است که مهمترین آنها عبارتند از:

الف) استفاده از اکسیژن با فشار ۲-۳ اتمسفر حین پرتودرمانی؛ ب) استفاده از داروهای حساس کننده‌ای که به طور اختصاصی بر روی سلول‌های هایپوکسیک تأثیر بگذارند؛ ج) استفاده از پرتوهای با انتقال خطی انرژی (LET: linear energy transfer) بالا؛ د) استفاده از تکنیک هایپرترمی (۴-۷).

این مقاله به معرفی روش درمانی هایپرترمی می‌پردازد که به عنوان یک روش درمان الحاقی در کنار پرتودرمانی و شیمی درمانی استفاده می‌شود. البته امروزه در دنیا و از جمله کشور ما برای مقابله با توده‌های سرطانی از روش‌های درمانی متعددی مثل

ژن درمانی، پیوند سلول‌های پایه، ایمنی درمانی و ... استفاده می‌شود. اما روش درمانی هایپرترمی با این که از لحاظ تاریخی قدمت بسیار زیادی دارد و در کشورهای غربی حدود دو دهه از کاربرد بالینی آن می‌گذرد در کشور ما هنوز مورد توجه نمی‌باشد. هدف این مقاله ارائه یک دیدگاه اجمالی نسبت به این تکنیک و شناساندن آن است و بیشتر مباحث بر روی این موضوع متمرکز می‌باشد.

تاریخچه‌ی هایپرترمی

هایپرترمی از واژه‌های یونانی "hyper" به معنی "بالا" و "therme" به معنی "گرم" اخذ شده، به معنی افزایش کنترل شده درجه‌ی حرارت از ۳۷ به ۴۵-۴۰ درجه‌ی سانتی گراد به منظور درمان تومورها می‌باشد. بشر از ۵۰۰۰ سال قبل از میلاد تشخیص داده بود که حمام آب گرم و افزایش دمای بدن روش مؤثری برای درمان بیماری‌های عفونی و بدخیم می‌باشد (۸). سال‌ها قبل دانشمندان دریافته بودند که سلول‌های سرطانی نسبت به گرما از سلول‌های سالم حساس‌ترند (۹). در اواخر قرن نوزدهم میلادی پزشکان شروع به مطالعه بر روی آثار گرما بر روی سلول‌ها کردند و "تب درمانی" به عنوان یک روش مؤثر شناخته شده بود (۸). در سال ۱۹۷۵، در اولین کنگره‌ی بین المللی هایپرترمی در واشنگتن، دانشمندان اعلام نمودند که اعمال حرارت به عنوان یک روش درمانی به همراه روش‌های درمانی معمول، روش مؤثری در درمان تومورهاست. از آن زمان به بعد هایپرترمی به عنوان یک روش درمان الحاقی به همراه پرتودرمانی و شیمی درمانی استفاده می‌شود و بسیاری از مطالعات فاز ۲ و ۳، آثار درمانی هایپرترمی را مثبت گزارش کرده‌اند.

مکانیسم هایپرترمی

مطالعات نشان می‌دهد که اعمال حرارت‌های بالاتر از 45°C ، به علت منعقد کردن پروتئین‌ها، به طور مستقیم باعث مرگ سلولی می‌شود. القاء چنین حرارتی در تومورهای عمقی بدن انسان کار آسانی نیست؛ لذا بیشتر نتایجی که از تأثیر هایپرترمی در درمان تومورها دیده می‌شود ناشی از افزایش مرگ سلولی به صورت مستقیم نیست بلکه ناشی از افزایش جریان خون در سیستم عروقی تومور و در نتیجه افزایش فشار اکسیژن سلول، افزایش pH سلولی، تخریب اسکلت و غشای سلولی و سرانجام مختل شدن اعمال فیزیولوژیک هسته‌ی سلول است که همه‌ی این عوامل باعث القای آسیب‌های غیرقابل جبران و در نهایت مرگ سلول می‌شوند (۱۵-۱۰). از سوی دیگر افزایش درجه حرارت با تأثیر بر عملکرد پروتئین‌های سلول باعث جلوگیری از روند ترمیم آسیب‌های DNA شده، سبب تثبیت آسیب‌ها در سلول می‌شود که نتیجه‌ی آن نیز افزایش مرگ سلولی است (۱۶). علاوه بر این، سلول‌ها در فاز S از چرخه‌ی سلولی نسبت به پرتودرمانی مقاومت نسبی بیشتری نشان می‌دهند اما نسبت به حرارت حساس‌ترند (۱۷). افزایش درجه‌ی حرارت همچنین باعث افزایش میزان جذب و تأثیر داروهای شیمی‌درمانی می‌شود (۱۸). به طور کلی از نظر حساسیت گرمایی تفاوتی بین سلول‌های سالم و سرطانی (به جز بدخیمی‌ها در سلول‌های خونی) وجود ندارد، اما از آن جا که بستر عروقی بیشتر تومورها (تومورهای جامد) حالت نامنظم دارد، در آنها سلول‌های هایپوکسیک و با pH پایین بیشتر دیده می‌شود (۲۲-۱۹). در این شرایط سلول‌های سرطانی نسبت به پرتوها مقاومت نسبی

نشان می‌دهند، در صورتی که به حرارت حساس‌ترند (۲۳). بنابراین هایپرترمی به عنوان یکی از مهمترین حساس‌کننده‌های پرتوی و شیمیایی عمل می‌کند.

هایپرترمی در رژیم‌های مرکب درمان سرطان

رژیم درمانی مرکب پرتودرمانی + هایپرترمی

مطالب فوق توجیه‌کننده‌ی استفاده از رژیم درمانی مرکب پرتودرمانی به همراه هایپرترمی است که به طور معمول در طول دوره‌ی پرتودرمانی حداکثر شش جلسه (هر هفته یک جلسه) تجویز می‌شود. پرتودرمانی باعث از بین رفتن سلول‌های اکسیژن‌دار محیطی تومور می‌شود و هایپرترمی بر روی سلول‌های هایپوکسیک مرکزی تومورها اثر کرده، آنها را نسبت به پرتوها حساس‌تر می‌نماید. در این زمینه بایستی به دو عامل زیر توجه نمود:

نسبت تشدید حرارت یا TER (Thermal Enhancement Ratio): در درجه‌ی حرارت حدود $40-45^{\circ}\text{C}$ این نسبت حدود ۲-۱/۵ می‌باشد، یعنی برای ایجاد تعداد معینی آسیب در سلول‌ها در شرایط عدم اعمال هایپرترمی بایستی دز پرتو را ۲-۱/۵ برابر افزایش داد. علاوه بر این مقدار TER در شرایط هایپوکسیک بیشتر است و با افزایش درجه حرارت، افزایش مدت زمان اعمال حرارت و کاهش فاصله زمانی بین پرتو درمانی و هایپرترمی افزایش می‌یابد. حداکثر TER موقعی به دست می‌آید که هایپرترمی همزمان با پرتودرمانی اعمال شود. مطالعات نشان داده‌اند که در این صورت بهره‌ی درمانی حدود ۵-۱/۲ برابر افزایش می‌یابد (۲۵-۲۴). البته اعمال همزمان هایپرترمی و پرتودرمانی برای همه‌ی بیماران و در مورد همه‌ی تومورها (از لحاظ تکنیکی) امکان‌پذیر نمی‌باشد؛ بنابراین هایپرترمی

اثر تشدید هایپرترمی موقعی مشاهده می‌شود که در زمانی نزدیک به شیمی درمانی اعمال شود یعنی موقعی که غلظت مناسبی از دارو در ناحیه‌ی تومورال وجود داشته باشد. این تشدید به میزان درجه‌ی حرارت و مدت زمان اعمال حرارت بستگی دارد و برای داروهای مختلف ۱۰-۱/۲ گزارش شده است. البته در بعضی از مطالعات نیز اثر تشدید قابل ملاحظه‌ای دیده نشده است (۳۸).

- رژیم درمانی مرکب پرتودرمانی + شیمی درمانی + هایپرترمی (Trimodality cancer treatment)

امروزه کاربرد رژیم درمانی مرکب پرتودرمانی، شیمی درمانی و هایپرترمی به صورت چشمگیری مورد توجه واقع شده است. اولین بار در سال ۱۹۸۸ دانشمندان ژاپنی این رژیم درمانی را به صورت بالینی (برای درمان سرطان مری) استفاده کردند و نتایج بسیار خوبی به دست آوردند (۳۹-۴۱). به تازگی نیز مطالعات دیگری در درمان تومورهای سر، گردن، سینه و رکتوم انجام شده است که نتایج ارزشمندی به همراه داشته‌اند (۴۲-۴۶). Westermann در سال ۲۰۰۵ نتایج مثبت مطالعه گسترده‌ای را منتشر کرد که در آن بیماران مبتلا به سرطان دهانه‌ی رحم در مراکز درمانی هلند، نروژ و امریکا با استفاده از این سه روش درمان شده بودند (۴۷).

روش‌های اعمال هایپرترمی

- هایپرترمی سطحی موضعی

در این تکنیک از آنتن‌های مایکروویو (MW)، اپلیکاتورهای مولد امواج فرا صوتی و اپلیکاتورهای مولد امواج رادیویی (RF) استفاده می‌شود (۵). امروزه در بیشتر مراکز هایپرترمی اپلیکاتورهای مولد امواج RF به کار می‌روند که مهمترین آنها در شکل ۱ نشان داده شده است و انواع تجاری آنها با قطری حدود ۱۵

بایستی قبل یا بعد از پرتودرمانی اعمال شود. در این زمینه مطالعات زیادی انجام شده است و بیشتر آنها به این نتیجه رسیده‌اند که اعمال هایپرترمی حداکثر تا شش ساعت بعد از پرتودرمانی تأثیر مفیدی بر افزایش بهره‌ی درمانی دارد (۳۰-۲۵).

مقاومت حرارتی (Thermotolerance): با اعمال درجه حرارت 43°C (و بالاتر) به مدت ۶۰-۴۰ دقیقه بسیاری از سلول‌های تومورال از بین می‌روند اما در این میان تعدادی از سلول‌ها زنده می‌مانند. سلول‌های باقی‌مانده نسبت به حرارت یک مقاومت نسبی به دست می‌آورند که به آن ترموتلورانس می‌گویند. هر چه درجه حرارت اولیه بیشتر باشد مقاومت حرارتی القاء شده بیشتر خواهد بود (۳۱-۳۲).

- رژیم درمانی مرکب شیمی درمانی + هایپرترمی در نواحی هایپوکسیک تومورها به علت جریان خون ناکافی، غلظت داروهای مورد استفاده در شیمی درمانی کم است اما بسیاری از این داروها این قابلیت را دارند که با افزایش درجه حرارت اثر ضد سرطانی‌شان افزایش یابد. مطالعات نشان می‌دهد برای داروهای زیادی از جمله Doxorubin, Melphalan, Cisplatin, Cyclophosphamide, Mitomycin-C, Anthracyclins, Nitrosureas و Bleomycin افزودن هایپرترمی می‌تواند حساسیت سلول‌های تومورال را نسبت به این داروها افزایش دهد (۳۳-۳۷). مکانیسمی پذیرفته شده در این زمینه این است که با افزایش درجه حرارت، جریان خون در بافت افزایش می‌یابد و باعث افزایش جذب داروها می‌شود. به دنبال آن غلظت دارو در داخل تومور افزایش یافته، در نتیجه آسیب‌های DNA و آثار سلول‌کشی آن نیز افزایش می‌یابد (۳۵-۳۷).

برای دستیابی به توزیع یکنواخت حرارت، نایستی فاصله بین الکترودها بیش از ۱/۵ سانتی متر باشد، لذا به تعداد بیشتری الکترودها نیاز است که باعث می شود این تکنیک بسیار تهاجمی محسوب شود (۴۸). از سوی دیگر در این روش تداخل امواج تابش شده از الکترودهای متعدد کنار هم سبب عدم یکنواختی بیشتر انرژی در محدوده‌ی تحت درمان می شود و لذا حرارت یکنواختی به تومور نخواهد رسید. تحقیقات در این زمینه برای دستیابی به توزیع یکنواخت تر حرارت در تومور ادامه دارد.

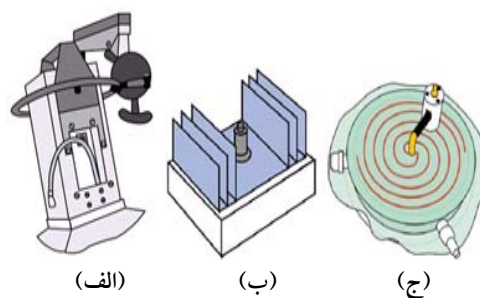
- هایپرترمی قسمتی از عمق بدن

(regional or part-body deep hyperthermia)

برای هایپرترمی تومورهای عمقی از اپلیکاتورهای خاصی استفاده می شود که بیمار یا عضو مربوط درون آن قرار می گیرد و امواج RF پس از تابش از آنتن های موجود در اطراف اپلیکاتور و عبور از یک لایه‌ی آب به سمت ناحیه‌ی تحت درمان ارسال می شوند. از معروف ترین آنها، اپلیکاتورهای Sigma هستند که دارای حداقل ۴ جفت آنتن مولد RF می باشند و به شکل استوانه‌ای با قطر سطح مقطع ۳۰-۴۰ و ۶۰ سانتی متر طراحی شده اند. اپلیکاتور Sigma-30 (با قطر ۳۰ سانتی متر) برای هایپرترمی تومورهای اندام تحتانی استفاده می شود. برای تومورهای شکم و لگن در اطفال اپلیکاتور Sigma-40 (با قطر ۴۰ سانتی متر) و در بزرگسالان اپلیکاتور Sigma-60 (با قطر ۶۰ سانتی متر) به کار می رود (۴۹).

اپلیکاتور Sigma-60 که امواج با فرکانس ۷۰-۱۲۰ MHz تولید می کند یکی از پر کاربردترین اپلیکاتورها در درمان تومورهای عمقی است که در بیشتر مراکز هایپرترمی سراسر جهان استفاده می شود (شکل ۲-الف). البته این سیستم دو عدم مزیت هم دارد. اول این که

سانتی متر و فرکانس ۳۴۰-۵۰ MHz در دسترس می باشد. این اپلیکاتورها برای تومورهای تا عمق حدود ۳ سانتی متر مناسب هستند (۴۸). در همه‌ی تکنیک های هایپرترمی بین اپلیکاتور و پوست یک ماده‌ی واسط (به طور معمول آب) قرار می گیرد که سبب تماس بهتر اپلیکاتور و پوست می شود و از ایجاد عوارض جانبی در پوست جلوگیری می کند.



(الف) (ب) (ج)



(د)

شکل ۱. چند نمونه از اپلیکاتورهای مورد استفاده در هایپرترمی سطحی موضعی.

الف) اپلیکاتور Waveguide؛ ب) اپلیکاتور Current sheet؛ ج) اپلیکاتور ماریچی؛ د) هایپرترمی موضعی در یک بیمار مبتلا به سرطان سینه را نشان می دهد که با چهار اپلیکاتور Waveguide اعمال شده است.

- هایپرترمی داخل تومور و داخل حفره‌ی

این دو تکنیک برای درمان تومورهای با قطر حداکثر ۵ سانتی متر مناسب می باشند. در هایپرترمی داخل تومور منبع مولد گرما درون تومور نصب می شوند. در روش هایپرترمی داخل حفره‌ی (intracavity)، آنتن یا الکترودها مربوط از طریق دهانه‌ی حفره‌ی طبیعی بدن در تماس با تومور قرار می گیرد (۴۸). در این روش ها،

می‌باشد و به همین دلیل به نام Sigma-Eye مشهور است ابعاد آن نیز ۵۸ × ۳۸ سانتی متر است (شکل ۲-ب). البته اپلیکاتور اخیر به خاطر نوع خاص طراحی اش برای بیماران با سایز بزرگ قابل کاربرد نیست. عدم مزیت دوّم اپلیکاتور Sigma-60 این است که به علت قطر به نسبت زیادش، ضخامت لایه‌ی آب اطراف بیمار نیز به نسبت زیاد است و باعث می‌شود در طول زمان اعمال هایپرترمی به معده و احشاء داخلی بیمار فشار زیادی وارد شود. برای رفع این اشکال به تازگی اپلیکاتور جدیدی به اسم Sigma-60-Ellipse طراحی شده است که ابعاد دهانه‌ی بیضی شکل آن ۵۸ × ۳۸ سانتی متر می‌باشد (شکل ۲-ج). مطالعات اولیه نشان می‌دهد که این اپلیکاتور جایگزین مناسبی برای اپلیکاتورهای قبلی است (۵۰).

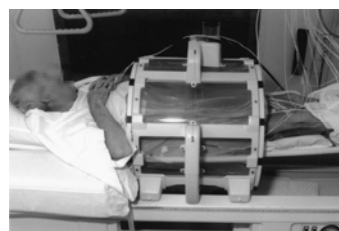
- هایپرترمی تمام بدن (whole body hyperthermia) این تکنیک برای درمان بیمارانی استفاده می‌شود که از مناساز در تمامی بدن رنج می‌برند. تکنیک فیزیکی که امروزه در کلینیک به کار می‌رود استفاده از سیستم‌هایی است که حرارت را به صورت تابش (radiation) منتقل می‌کنند. یکی از معروف‌ترین سیستم‌های هایپرترمی تمام بدن کابین Aquatherm است که در واقع اطاقکی است اشباع از رطوبت و داخل آن لوله‌های آب گرم (با درجه حرارت 50°C - 60°C) تعبیه شده است و بیمار درون آن قرار می‌گیرد (شکل ۳-الف). این لوله‌ها به عنوان رادیاتور تابش‌کننده امواج مادون قرمز (IR) عمل می‌کنند (۴۸). Iratherm سیستم دیگری است که برای هایپرترمی تمام بدن استفاده می‌شود. در این سیستم نیز که بیمار درون آن قرار می‌گیرد رادیاتورهای IR منبع تابش انرژی گرمایی به بدن هستند (شکل ۳-ب).



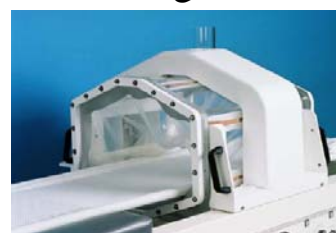
(الف)



(ب)



(ج)

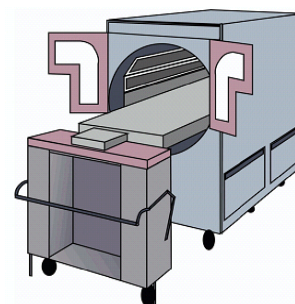


(د)

شکل ۲. اپلیکاتورهای مختلف مورد استفاده در هایپرترمی عمقی. الف) اپلیکاتور Sigma-60؛ ب) اپلیکاتور Sigma-Eye؛ ج) اپلیکاتور Sigma-60-Ellipse؛ د) هایپرترمی عمقی در یک بیمار مبتلا به سرطان رکتوم را نشان می‌دهد که با اپلیکاتور Sigma-60 اعمال شده است.

کنترل توزیع انرژی در این اپلیکاتور با محدودیت مواجه است. در اصل، کنترل و تنظیم انرژی در یک حجم سه بعدی فقط در یک راستا قابل اجراست. برای رفع این اشکال، اپلیکاتور دیگری طراحی شده است که دارای ۱۲ جفت آنتن بوده و امواجی با فرکانس MHz ۱۰۰ تولید می‌کند. مقطع این اپلیکاتور به شکل چشم

مورد تومورهای عمقی دو دیدگاه متفاوت وجود دارد. عده‌ای معتقدند که ترمومتری بایستی به صورت داخل تومور (interstitial) انجام شود (۵۷-۵۴). در دیدگاه دوم متخصصین معتقدند اگر تومور در ناحیه‌ای قرار دارد که از طریق لومن‌های طبیعی بدن قابل دسترسی است، ترمومتری بایستی به صورت داخل لومن (intraluminal) انجام شود (۶۲-۵۸). از آن جا که ترمومتری داخل تومور برای بیمار بسیار دردناک، وقت‌گیر و گران است و در برخی موارد باعث ایجاد عفونت و حتی دانه پراکنی تومور (tumor seeding) در مسیر کاتتر می‌شود و از سوی دیگر اطلاعات بیشتری برای کنترل انرژی و توزیع حرارت به دست نمی‌دهد، امروزه در بیشتر مراکز، ترمومتری به صورت داخل لومن انجام می‌شود (۵۱).



الف)



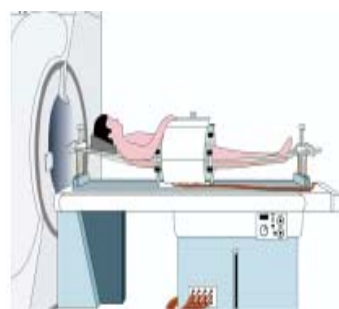
ب)

شکل ۳. دستگاه‌های مورد استفاده در هایپرترمی تمام بدن
الف) Aquatherm؛ ب) Iratherm.

دزیمتری حرارتی

اندازه‌گیری، ثبت و آنالیز اطلاعات مربوط به درجه حرارت و توزیع آن در تومور و بافت‌های مجاور که به منظور بررسی و کنترل کیفیت درمان انجام می‌شود، از ضروریات هایپرترمی است. برای این کار از ترمومترهایی از نوع ترموکوپل، ترمیستور، یا فیبر نوری استفاده می‌شود (۵۱). پس از ثبت و ارسال داده‌ها، شاخص‌های مختلف حرارتی مثل T_{10} ، T_{20} ، T_{50} و T_{90} (T_n درجه حرارتی است که در n درصد موارد درجه حرارت بالاتر از آن بوده است)، T_{min} ، T_{mean} و T_{max} محاسبه شده، منحنی‌های سه بعدی (درجه حرارت-زمان-طول) رسم می‌شوند (۵۲). لذا در هر لحظه‌ی زمانی، در هر عمقی از تومور، درجه حرارت آن در دسترس می‌باشد (۵۳).

در هایپرترمی به طور معمول دزیمتری به صورت‌های زیر انجام می‌شود: برای تومورهای سطحی، ترمومترها بر روی سطح پوست نصب می‌شوند. در



شکل ۴. Magnetic Resonance Thermometry

هایپرترمی عمقی در یک بیمار با اپلیکاتور Sigma-Eye و تحت کنترل MRI

روش Magnetic Resonance Thermometry

(MRT) به تازگی در دو مرکز هایپرترمی دورهام (امریکا) و برلین (آلمان) مورد استفاده قرار گرفته و یک روش غیرتهاجمی است (۶۳). در این روش بیمار در حالی که درون اپلیکاتور هایپرترمی قرار گرفته است وارد گانتری MRI می‌شود و اطلاعات مربوط به توزیع درجه حرارت در همه‌ی نقاط تومور توسط سیستم MRI تصویربرداری و ثبت می‌شوند (شکل ۴).

از سوی دیگر بیمار همیشه نمی تواند نقاط بسیار گرم (hot spots) را احساس کند (نظیر مواردی که در همان ناحیه جراحی شده است). عوارض جانبی معمول در هایپرترمی سطحی، سوختگی درجه یک و دو پوست است که در ۲۵٪ از بیماران دیده شده و البته به راحتی قابل درمان است (۷۰-۸۱). در هایپرترمی عمقی، پوست به صورت گسترده‌ای توسط جریان آب (داخل کیسه بین منبع تابش و بدن) خنک می شود؛ لذا نقاط بسیار گرم در بافت‌های عمقی زیر پوست ظاهر می شوند. افزایش درجه حرارت چربی زیر پوست یا بافت ماهیچه‌ای به نوعی باعث ایجاد فشار می شود که البته همیشه به وسیله‌ی بیمار قابل تشخیص نیست. سوختگی بافت چربی زیر پوستی و ماهیچه‌ای (که در ۱۲-۳٪ بیماران دیده شده است) باعث ایجاد درد و ناراحتی نمی شود، بلکه بیمار فقط احساس تشکیل توده‌ای در زیر پوستش دارد که این احساس زودگذر است و حداکثر طی یک تا دو هفته خود به خود از بین می رود (۸۱-۸۳).

نکته‌ی مهم این که مطالعاتی که در آنها از رژیم‌های درمانی مرکب هایپرترمی و پرتودرمانی استفاده شده است، عوارض جانبی قابل ملاحظه‌ای را گزارش نکرده‌اند. در مطالعه‌ای که گروه هایپرترمی روتردام به تازگی منتشر نموده است یک توکسیسیتی عصبی در کمتر از ۱٪ بیماران با تومورهای ناحیه لگن مشاهده شده، که البته مانع از انجام هایپرترمی نبوده است (۸۴). این که آیا به دنبال هایپرترمی در رژیم درمانی مرکب با شیمی درمانی عوارض جانبی تشدید می شوند یا خیر، بستگی به درجه حرارت القاء شده در بافت تحت درمان دارد. عوارض جانبی مشاهده شده، با توجه به نتایج بالینی که این رژیم درمانی به دست می دهد، قابل قبول توصیف شده‌اند (۸۵).

اگرچه این روش پرهزینه است، اما قدرت تفکیک بسیار بالای آن، توزیع درجه حرارت را به صورت ارزشمندی نشان می دهد (۶۴).

نتایج

تأثیر هایپرترمی در درمان تومورها در مطالعات کلینیکی مختلفی نشان داده شده است. Falk و Issels در سال ۲۰۰۱ نتایج ۱۷ مطالعه فاز ۱ و ۲ را تحت عنوان "هنر هایپرترمی" گزارش کردند که در همه‌ی آنها اثر ترکیب هایپرترمی با پرتودرمانی و شیمی درمانی اختلاف معنی داری با درمان‌های مشابه (بدون اعمال هایپرترمی) نشان می داد (۶۵). Van der Zee در سال ۲۰۰۲ در یک مقاله‌ی جامع نتایج ۲۷ مطالعه فاز ۳ انجام شده در سراسر جهان تا آن زمان را ارایه کرد که در ۱۹ مطالعه به کارگیری هایپرترمی با پرتودرمانی، شیمی درمانی یا هر دو اختلاف معنی داری با درمان‌های مشابه (بدون اعمال هایپرترمی) نشان می داد (۶۶). بعد از آن در سال ۲۰۰۳ نتایج دو مطالعه‌ی مثبت دیگر (۶۶-۶۸) و در سال ۲۰۰۵ نتایج یک مطالعه‌ی منفی (۶۹) منتشر شد. جدول ۱ نتایج تمام مطالعات فاز ۳ که از سال ۱۹۹۰ تا ۲۰۰۷ در اروپا و امریکا انجام شده‌اند را نشان می دهد. در همه‌ی مطالعات (به جز دو مورد) نتایج نشان می دهد بین روش پرتودرمانی تنها و پرتودرمانی همراه با هایپرترمی اختلاف معنی داری وجود دارد؛ ضمن این که در هیچکدام از مطالعات انجام شده عوارض جانبی قابل توجهی گزارش نشده است.

عوارض جانبی هایپرترمی

در هایپرترمی به دلیل توزیع غیریکنواخت گرما و محدودیت‌های ترمومتری نمی توان از افزایش درجه حرارت در بافت‌های سالم اطراف تومور جلوگیری نمود.

جدول ۱. نتایج مطالعات فاز ۳ از درمان مرکب پرتودرمانی + هایپرترمی و مقایسه‌ی آن‌ها با روش پرتودرمانی تنها، که از سال ۱۹۹۰ تا ۲۰۰۷ در اروپا و آمریکا انجام شده‌اند.

شماره منبع	نوع تومور	نتیجه مورد نظر	تعداد بیمار	
			پرتودرمانی	پرتودرمانی + هایپرترمی
(۷۷)	*تومورهای سطحی	میزان پاسخ کامل تومور به درمان	۱۰۹	۴۲٪
	انواع تومورهای مختلف		۳۹	۶۶٪
	تومورهای پیشتر تابش دیده		۳۵۸	۶۸٪
(۷۰)	انواع تومورهای لگن*	سه سال بقاء	۱۴۳	۲۴٪
	مثانه		۱۰۱	۲۸٪
	رکتوم		۱۱۴	۲۲٪
	سرویکس		۱۱۲	۱۳٪
(۷۸)	*گلیوبلاستوم مالتی فرم	وسال بقاء	۳۰۸	۳۱٪
(۷۹)	سرطان سینه*	میزان پاسخ کامل تومور به درمان	۱۸۴	۵۹٪
(۸۰)	انواع تومورهای مختلف	دوسال بقاء	۱۳۴	۳۴٪
(۸۱)	ملانوم*	عدم وجود بیماری تا دو سال	۴۴	۴۸٪
(۸۲-۸۳)	*سر و گردن	میزان پاسخ کامل تومور به درمان	۰	۸۳٪
		پنج سال بقاء	۲۳۶	۵۳٪
(۸۴-۸۵)	انواع تومورهای مختلف	میزان پاسخ کامل تومور به درمان	۵۵	۳۲٪
		در تومورهای با قطر کمتر از ۳ سانتی‌متر	۱۸۱	۵۲٪
		در تومورهای با قطر بیشتر از ۳ سانتی‌متر		۲۷٪

*: در این موارد بین دو روش درمانی اختلاف معنی‌داری مشاهده شده است.

بحث

شده است که سلول‌های هایپوکسیک مرکزی تومورها، تحت تأثیر هایپرترمی نسبت به پرتوها حساس‌تر می‌شوند. این واقعیت استفاده از روش درمانی مرکب پرتودرمانی و هایپرترمی را توجیه می‌کند؛ پرتوها باعث از بین رفتن سلول‌های محیطی تومور شده، هایپرترمی باعث افزایش اثر پرتوها در سلول‌های مرکزی تومور می‌شود. علاوه بر این، افزایش جریان خون تومور (تحت تأثیر هایپرترمی) باعث افزایش تأثیر داروهای شیمی درمانی می‌شود. این موضوع نیز توجیه‌کننده‌ی استفاده از روش درمانی مرکب شیمی درمانی و هایپرترمی است. از سوی دیگر، مطالعات نشان داده‌اند که هایپرترمی نه تنها باعث افزایش

اعمال هایپرترمی به‌عنوان یک روش درمان الحاقی به همراه پرتودرمانی، شیمی درمانی و یا هر دو، از لحاظ تکنیکی قابل انجام است. مطالعات فاز ۳ نتایج بسیار ارزشمندی از درمان تومور، کنترل موضعی تومور و افزایش درصد بقای بیماران تا دو برابر را گزارش کرده‌اند. مطالعات آزمایشگاهی و تجربی نشان داده‌اند که هایپرترمی باعث افزایش حساسیت تومورها نسبت به پرتودرمانی و شیمی درمانی می‌شود. در حالی که قسمت‌های محیطی تومور نسبت به پرتوها حساس‌تر هستند، سلول‌های هایپوکسیک مرکزی آن نسبت به پرتوها مقاومت نسبی بیشتری نشان می‌دهند. اثبات

می‌شود، در حالی که افزودن آن به پرتودرمانی می‌تواند میزان پاسخ به درمان را تا دو برابر افزایش دهد (۶۶). اگر یک دارو به این میزان موفقیت به دست می‌آورد در مورد آن در مجلات و رسانه‌های بسیاری بحث می‌شد، اما به علت عدم پشتوانه‌ی مالی قوی کارخانه‌های محدود سازنده‌ی تجهیزات هایپرترمی (بر خلاف شرکت‌های متعدد دارویی با امکانت مالی فراوان) تبلیغات در این زمینه بسیار ناچیز است (۸۶). البته ذکر این مطلب نیز ضروری است که روش‌های مرکب درمانی بحث شده در این مقاله تنها روش‌های مورد استفاده برای درمان سرطان نمی‌باشند. امروزه روش‌های مؤثری از جمله پیوند سلول‌های پایه، ایمنی درمانی و ژن درمانی در کنار روش‌های معمول پرتودرمانی، شیمی درمانی و هایپرترمی رایج است و نتایج ارزشمندی نیز از این مطالعات گزارش شده است (۳۸).

در پایان یادآور می‌شویم هایپرترمی، به عنوان مهمترین حساس‌کننده‌ی پرتوی شیمیایی شناخته شده تا امروز، هنوز یک روش درمانی کاملاً توسعه‌یافته برای همه‌ی تومورها نیست و در بعضی از زمینه‌ها مثل روش‌های ترمومتري (غیرتهاجمی) و روش‌های القای یکنواخت حرارت در تومور نیازمند تحقیقات بیشتر می‌باشد. اما با همه‌ی کاستی‌ها، یافته‌های جدید از ترکیب هایپرترمی با روش‌های درمانی دیگر، باعث توجه روزافزون دانشمندان به این تکنیک شده است (۳۸) و با اطمینان می‌توان گفت که در آینده‌ی نزدیک بیماران بیشتری از روش‌های درمانی مرکب (شامل هایپرترمی) بهره‌مند خواهند شد.

عوارض جانبی روش‌های درمانی دیگر نمی‌شود، بلکه عوارض جانبی که خودش ایجاد می‌کند بسیار محدود و قابل قبول می‌باشد. بنا بر این امروزه در درمان تومورهای سینه، ملانوم، گلیوبلاستوم، سرورگردن، دهانه‌ی رحم، مثانه و رکتوم افزودن هایپرترمی به رژیم‌های درمانی معمول توصیه می‌شود و بیماران زیادی از این روش‌های درمانی مرکب سود می‌برند.

با وجود نتایج درمانی چشمگیری که از هایپرترمی، به عنوان یک روش درمانی الحاقی، گزارش شده است، متأسفانه به دلایل زیر این روش درمانی هنوز در سراسر جهان (از جمله کشور ما) به طور کامل شناخته شده نیست؛ اول. نتایج اولین مطالعه‌ی *Randomized trial* که در امریکا انجام شده بود تأثیر درمانی موفق‌تری را نشان نداد که علت آن نامناسب بودن تکنیک‌های درمانی، توصیف شده است. گزارش این مطالعه باعث ایجاد یک تأثیر منفی در دیدگاه دانشمندان شد که برای به کارگیری این روش درمانی علاقه چندانی نشان ندهند. خوشبختانه نتایج مثبت مطالعات گسترده بعدی این دیدگاه را به طور کامل تغییر داد (۷۹-۸۰)، (۷۱-۷۲). دوم. بیشتر مطالعات اولیه‌ای که تأثیر بالینی مثبت هایپرترمی را نشان می‌دادند در روسیه و آسیا انجام شده بود و کمتر از مطالعه ناموفق آمریکا مورد توجه واقع شدند. این موارد سبب شد که جامعه‌ی آنکولوژیست‌ها نسبت به استفاده از هایپرترمی با قطعیت عمل نکنند (۳۸). موضوع مؤثر دیگر در عدم شناخت همگانی هایپرترمی مسأله‌ی تبلیغات است. مطالعات نشان داده است که هایپرترمی به تنهایی باعث افزایش ۱۳ درصدی پاسخ کامل تومور به درمان

References

1. Kim TH, Kim DY, Cho KH, Kim YH, Jung KH, Ahn JB, et al. Comparative analysis

of the effects of belly board and bladder distension in postoperative radiotherapy of

- rectal cancer patients. *Strahlenther Onkol* 2005; 181(9): 601-5.
2. Dunst J, Diestelhorst A, Kuhn R, Muller AC, Scholz HJ, Fornara P. Organ-sparing treatment in muscle-invasive bladder cancer. *Strahlenther Onkol* 2005; 181(10): 632-7.
 3. Windschall A, Ott OJ, Sauer R, Strnad V. Radiation therapy and simultaneous chemotherapy for recurrent cervical carcinoma. *Strahlenther Onkol* 2005; 181(8): 545-50.
 4. Hall EJ, Giaccia AJ. *Radiobiology for Radiologist*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 256-312.
 5. Fatehi D. The genetic effect of neutrons on cells treated with hyperthermia. [MSc Thesis]. Tehran: Tarbiat Modarres University; 1996. p. 64-78.
 6. Hildebrandt B, Wust P. The biologic rationale of hyperthermia. *Cancer Treat Res* 2007; 134: 171-84.
 7. Hildebrandt B, Wust P. Interactions between hyperthermia and cytotoxic drugs. *Cancer Treat Res* 2007; 134: 185-93.
 8. Seegenschmiedt MH, Vernon CC. A historical perspective on hyperthermia in oncology. In: Seegenschmiedt MH, Fessenden P, Vernon CC, Editors. *Thermoradiotherapy and Thermochemotherapy: Biology, Physiology, and Physics*. Berlin: Springer; 1995. p. 3-44.
 9. Bhuyan BK. Kinetics of cell kill by hyperthermia. *Cancer Res* 1979; 39(6 Pt 2): 2277-84.
 10. Gerweck LE, Gillette EL, Dewey WC. Killing of Chinese hamster cells in vitro by heating under hypoxic or aerobic conditions. *Eur J Cancer* 1974; 10(10): 691-3.
 11. Kim SH, Kim JH, Hahn EQ. Letter: Enhanced killing of hypoxic tumour cells by hyperthermia. *Br J Radiol* 1975; 48(574): 872-4.
 12. Freeman ML, Dewey WC, Hopwood LE. Effect of pH on hyperthermic cell survival. *J Natl Cancer Inst* 1977; 58(6): 1837-9.
 13. Endrich B, Zweifach BW, Reinhold HS, Intaglietta M. Quantitative studies of microcirculatory function in malignant tissue: influence of temperature on microvascular hemodynamics during the early growth of the BA 1112 rat sarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1979; 5(11-12): 2021-30.
 14. Song CW, Rhee JG, Levitt SH. Blood flow in normal tissues and tumors during hyperthermia. *J Natl Cancer Inst* 1980; 64(1): 119-24.
 15. Kang MS, Song CW, Levitt SH. Role of vascular function in response of tumors in vivo to hyperthermia. *Cancer Res* 1980; 40(4): 1130-5.
 16. Streffer C. Molecular and cellular mechanisms of hyperthermia. In: Seegenschmiedt MH, Fessenden P, Vernon CC, Editors. *Thermoradiotherapy and Thermochemotherapy: Biology, Physiology, and Physics*. Berlin: Springer; 1995. p. 47-74.
 17. Hall EJ, Roizin-Towle L. Biological effects of heat. *Cancer Res* 1984; 44(10 Suppl): 4708s-13s.
 18. Song CW, Choi IB, Nah BS, Sahu SK, Osborn JL. Microvasculature and perfusion in normal tissues and tumours. In: Seegenschmiedt MH, Fessenden P, Vernon CC, Editors. *Thermoradiotherapy and Thermochemotherapy: Biology, Physiology, and Physics*. Berlin: Springer; 1995. p. 139-56.
 19. Fajardo LF. Pathological effects of hyperthermia in normal tissues. *Cancer Res* 1984; 44:4826s-4835s.
 20. Wondergem J, Haveman J, Rusman V, Sminia P, Van Dijk JD. Effects of local hyperthermia on the motor function of the rat sciatic nerve. *Int J Radiat Biol Relat Stud Phys Chem Med* 1988; 53(3): 429-38.
 21. Reinhold HS, Endrich B. Tumour microcirculation as a target for hyperthermia. *Int J Hyperthermia* 1986; 2(2): 111-37.
 22. Vaupel PW, Kelleher DK. Metabolic status and reaction to heat of normal and tumor tissue. In: Seegenschmiedt MH, Fessenden P, Vernon CC, Editors. *Thermoradiotherapy and Thermochemotherapy: Biology, Physiology, and Physics*. Berlin: Springer; 1995. p. 157-76.
 23. Raaphorst GP. Fundamental aspects of hyperthermic biology. In: Field SB, Hand JW, Editors. *An Introduction to the Practical Aspects of Clinical Hyperthermia*. 1st ed. London: Taylor & Francis; 1990. p. 10-54.
 24. Stewart FA, Denekamp J. The therapeutic advantage of combined heat and X rays on a mouse fibrosarcoma. *Br J Radiol* 1978; 51(604): 307-16.
 25. Marino C, Cividalli A. Combined radiation and hyperthermia: effects of the number of heat fractions and their interval on normal and tumour tissues. *Int J Hyperthermia* 1992; 8(6): 771-81.
 26. Fatehi D. Modification of low dose neutron induced chromosomal damages frequency by pre-and post irradiation hyperthermia in human blood lymphocytes. *Journal of Qazvin University of Medical Sciences* 2002; 21: 11-7.
 27. Fatehi D, Mozdarani H. Effect of hyperthermia after neutron irradiation on chromosomal aberration frequency in human peripheral blood lymphocytes. *Journal of Shahrekord University of Medical Sciences* 2002; 4(1): 55-61.
 28. Fatehi D. Effect of hyperthermia before neutron irradiation on chromosomal damages of human

- lymphocytes. Journal of Shahrekord University of Medical Sciences 1999; 1(3): 55-60.
29. Fatehi D. The effect of Hyperthermia on chromosomal aberrations induced by Neutron irradiation in human peripheral blood lymphocytes. Journal of Shahrekord University of Medical Sciences 1999; 1(1): 54-60.
 30. Horsman MR, Overgaard J. Simultaneous and sequential treatment with radiation and hyperthermia: a comparative assessment. In: Handl-Zeller L, Editor. Interstitial Hyperthermia. 1st ed. Austria: Springer-Verlag; 1992. p. 11-33.
 31. Kamura T, Nielsen OS, Overgaard J, Andersen AH. Development of thermotolerance during fractionated hyperthermia in a solid tumor in vivo. Cancer Res 1982; 42(5): 1744-8.
 32. Dewey WC. Interaction of heat with radiation and chemotherapy. Cancer Res 1984; 44(10 Suppl): 4714s-20s.
 33. Dahl O. Interaction of heat and drugs in vitro and in vivo. In: Seegenschmiedt MH, Fessenden P, Vernon CC, Editors. Thermoradiotherapy and Thermochemotherapy: Biology, Physiology, and Physics. 1st ed. Austria: Springer; 1995. p. 103-21.
 34. Skibba JL, Jones FE, Condon RE. Altered hepatic disposition of doxorubicin in the perfused rat liver at hyperthermic temperatures. Cancer Treat Rep 1982; 66(6): 1357-63.
 35. Ostrow S, Van Echo D, Egorin M, Whitacre M, Grochow L, Aisner J, et al. Cyclophosphamide pharmacokinetics in patients receiving whole-body hyperthermia. Natl Cancer Inst Monogr 1982; 61: 401-3.
 36. Honess DJ, Donaldson J, Workman P, Bleehen NM. The effect of systemic hyperthermia on melphalan pharmacokinetics in mice. Br J Cancer 1985; 51(1): 77-84.
 37. Takahashi M, Fujimoto S, Kobayashi K, Mutou T, Kure M, Masaoka H, et al. Clinical outcome of intraoperative pelvic hyperthermochemotherapy for patients with Dukes' C rectal cancer. Int J Hyperthermia 1994; 10(6): 749-54.
 38. Van der ZJ. Heating the patient: a promising approach? Ann Oncol 2002; 13(8): 1173-84.
 39. Kai H, Matsufuji H, Okudaira Y, Sugimachi K. Heat, drugs, and radiation given in combination is palliative for unresectable esophageal cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1988; 14(6): 1147-52.
 40. Kitamura K, Kuwano H, Watanabe M, Nozoe T, Yasuda M, Sumiyoshi K, et al. Prospective randomized study of hyperthermia combined with chemoradiotherapy for esophageal carcinoma. J Surg Oncol 1995; 60(1): 55-8.
 41. Sugimachi K, Kitamura K, Baba K, Ikebe M, Morita M, Matsuda H, et al. Hyperthermia combined with chemotherapy and irradiation for patients with carcinoma of the oesophagus-- a prospective randomized trial. Int J Hyperthermia 1992; 8(3): 289-95.
 42. Ohno S, Tomoda M, Tomisaki S, Kitamura K, Mori M, Maehara Y, et al. Improved surgical results after combining preoperative hyperthermia with chemotherapy and radiotherapy for patients with carcinoma of the rectum. Dis Colon Rectum 1997; 40(4): 401-6.
 43. Rau B, Wust P, Hohenberger P, Loffel J, Hunerbein M, Below C, et al. Preoperative hyperthermia combined with radiochemotherapy in locally advanced rectal cancer: a phase II clinical trial. Ann Surg 1998; 227(3): 380-9.
 44. Anscher MS, Lee C, Hurwitz H, Tyler D, Prosnitz LR, Jowell P, et al. A pilot study of preoperative continuous infusion 5-fluorouracil, external microwave hyperthermia, and external beam radiotherapy for treatment of locally advanced, unresectable, or recurrent rectal cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000; 47(3): 719-24.
 45. Serin M, Erkal HS, Cakmak A. Radiation therapy, cisplatin and hyperthermia in combination in management of patients with carcinomas of the head and neck with N2 or N3 metastatic cervical lymph nodes. Radiother Oncol 1999; 50(1): 103-6.
 46. Feyerabend T, Wiedemann GJ, Jager B, Vesely H, Mahlmann B, Richter E. Local hyperthermia, radiation, and chemotherapy in recurrent breast cancer is feasible and effective except for inflammatory disease. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001; 49(5): 1317-25.
 47. Westermann AM, Jones EL, Schem BC, van der Steen-Banasik EM, Koper P, Mella O, et al. First results of triple-modality treatment combining radiotherapy, chemotherapy, and hyperthermia for the treatment of patients with stage IIB, III, and IVA cervical carcinoma. Cancer 2005; 104(4): 763-70.
 48. Wust P, Hildebrandt B, Sreenivasa G, Rau B, Gellermann J, Riess H, et al. Hyperthermia in combined treatment of cancer. Lancet Oncol 2002; 3(8): 487-97.
 49. BSD Medical Corporation. BSD-2000 hyperthermia system: Device description. BSD-2000 Deep regional hyperthermia system. Operator Manual 1998; 1-3.
 50. Fatehi D, van Rhoon GC. SAR characteristics of the Sigma-60-Ellipse applicator. Int J Hyperthermia 2008; 24(4): 347-56.
 51. Fatehi D. Technical quality of deep hyperthermia using the BSD-2000. [PhD Thesis]. Rotterdam: Erasmus University Rotterdam; 2007. p. 12-24.

52. Fatehi D, de Bruijne M, van der ZJ, Van Rhooon GC. RHyThM, a tool for analysis of PDOS formatted hyperthermia treatment data generated by the BSD2000/3D system. *Int J Hyperthermia* 2006; 22(2): 173-84.
53. Fatehi D, van der ZJ, van der WE, Van Wieringen WN, Van Rhooon GC. Temperature data analysis for 22 patients with advanced cervical carcinoma treated in Rotterdam using radiotherapy, hyperthermia and chemotherapy: a reference point is needed. *Int J Hyperthermia* 2006; 22(4): 353-63.
54. Hand JW, Lagendijk JJ, Bach AJ, Bolomey JC. Quality assurance guidelines for ESHO protocols. *Int J Hyperthermia* 1989; 5(4): 421-8.
55. Lagendijk JJ, Van Rhooon GC, Hornsleth SN, Wust P, De Leeuw AC, Schneider CJ, et al. ESHO quality assurance guidelines for regional hyperthermia. *Int J Hyperthermia* 1998; 14(2): 125-33.
56. Lagendijk JJ. Hyperthermia treatment planning. *Phys Med Biol* 2000; 45(5): R61-R76.
57. Sneed PK, Dewhirst MW, Samulski T, Blivin J, Prosnitz LR. Should interstitial thermometry be used for deep hyperthermia? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 40(5): 1015-7.
58. Van der ZJ, Peer-Valstar JN, Rietveld PJ, Graaf-Strukowska L, Van Rhooon GC. Practical limitations of interstitial thermometry during deep hyperthermia. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 40(5): 1205-12.
59. Wust P, Gellermann J, Harder C, Tilly W, Rau B, Dinges S, et al. Rationale for using invasive thermometry for regional hyperthermia of pelvic tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 41(5): 1129-37.
60. Wust P, Cho CH, Hildebrandt B, Gellermann J. Thermal monitoring: invasive, minimal-invasive and non-invasive approaches. *Int J Hyperthermia* 2006; 22(3): 255-62.
61. Sreenivasa G, Hildebrandt B, Kummel S, Jungnickel K, Cho CH, Tilly W, et al. Radiochemotherapy combined with regional pelvic hyperthermia induces high response and resectability rates in patients with nonresectable cervical cancer \geq FIGO IIB "bulky". *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66(4): 1159-67.
62. Fatehi D, van der ZJ, Notenboom A, Van Rhooon GC. Comparison of intratumor and intraluminal temperatures during locoregional deep hyperthermia of pelvic tumors. *Strahlenther Onkol* 2007; 183(9): 479-86.
63. Hentschel M, Wust P, Wlodarczyk W, Frenzel T, Sander B, Hosten N, et al. Non-invasive MR thermometry by 2D spectroscopic imaging of the Pr[MOE-DO3A] complex. *Int J Hyperthermia* 1998; 14(5): 479-93.
64. Van Rhooon GC, Wust P. Introduction: non-invasive thermometry for thermotherapy. *Int J Hyperthermia* 2005; 21(6): 489-95.
65. Falk MH, Issels RD. Hyperthermia in oncology. *Int J Hyperthermia* 2001; 17(1): 1-18.
66. Van der ZJ, Gonzalez GD, Van Rhooon GC, van Dijk JD, van Putten WL, Hart AA. 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(9210): 1119-25.
67. Colombo R, Da Pozzo LF, Salonia A, Rigatti P, Leib Z, Baniel J, et al. Multicentric study comparing intravesical chemotherapy alone and with local microwave hyperthermia for prophylaxis of recurrence of superficial transitional cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2003; 21(23): 4270-6.
68. Verwaal VJ, van Ruth S, de Bree E, van Sloothen GW, van Tinteren H, Boot H, et al. Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21(20): 3737-43.
69. Vasanthan A, Mitsumori M, Park JH, Zhi-Fan Z, Yu-Bin Z, Oliynychenko P, et al. Regional hyperthermia combined with radiotherapy for uterine cervical cancers: a multi-institutional prospective randomized trial of the international atomic energy agency. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61(1): 145-53.
70. Vernon CC, Hand JW, Field SB, Machin D, Whaley JB, van der ZJ, et al. 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(4): 731-44.
71. Van der ZJ, van der HB, Rietveld PJ, Helle PA, Wijnmaalen AJ, van Putten WL, et al. Reirradiation combined with hyperthermia in recurrent breast cancer results in a worthwhile local palliation. *Br J Cancer* 1999; 79(3-4): 483-90.
72. Lee HK, Antell AG, Perez CA, Straube WL, Ramachandran G, Myerson RJ, et al. Superficial hyperthermia and irradiation for recurrent breast carcinoma of the chest wall: prognostic factors in 196 tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 40(2): 365-75.
73. Jones EL, Oleson JR, Prosnitz LR, Samulski TV, Vujaskovic Z, Yu D, et al. Randomized trial of hyperthermia and radiation for

- superficial tumors. *J Clin Oncol* 2005; 23(13): 3079-85.
74. Sneed PK, Stauffer PR, McDermott MW, Diederich CJ, Lamborn KR, Prados MD, et al. Survival benefit of hyperthermia in a prospective randomized trial of brachytherapy boost +/- hyperthermia for glioblastoma multiforme. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 40(2): 287-95.
 75. Emami B, Scott C, Perez CA, Asbell S, Swift P, Grigsby P, et al. Phase III study of interstitial thermoradiotherapy compared with interstitial radiotherapy alone in the treatment of recurrent or persistent human tumors. A prospectively controlled randomized study by the Radiation Therapy Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 34(5): 1097-104.
 76. Overgaard J, Gonzalez GD, Hulshof MC, Arcangeli G, Dahl O, Mella O, et al. Randomised trial of hyperthermia as adjuvant to radiotherapy for recurrent or metastatic malignant melanoma. *European Society for Hyperthermic Oncology. Lancet* 1995; 345(8949): 540-3.
 77. Valdagni R, Liu FF, Kapp DS. Important prognostic factors influencing outcome of combined radiation and hyperthermia. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 15(4): 959-72.
 78. Valdagni R, Amichetti M. Report of long-term follow-up in a randomized trial comparing radiation therapy and radiation therapy plus hyperthermia to metastatic lymph nodes in stage IV head and neck patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 28(1): 163-9.
 79. Perez CA, Gillespie B, Pajak T, Hornback NB, Emami B, Rubin P. Quality assurance problems in clinical hyperthermia and their impact on therapeutic outcome: a Report by the Radiation Therapy Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 16(3): 551-8.
 80. Perez CA, Pajak T, Emami B, Hornback NB, Tupchong L, Rubin P. Randomized phase III study comparing irradiation and hyperthermia with irradiation alone in superficial measurable tumors. Final report by the Radiation Therapy Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1991; 14(2): 133-41.
 81. Hiraoka M, Jo S, Akuta K, Nishimura Y, Takahashi M, Abe M. Radiofrequency capacitive hyperthermia for deep-seated tumors. II. Effects of thermoradiotherapy. *Cancer* 1987; 60(1): 128-35.
 82. Lee CK, Song CW, Rhee JG, Foy JA, Levitt SH. Clinical experience using 8 MHz radiofrequency capacitive hyperthermia in combination with radiotherapy: results of a phase I/II study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32(3): 733-45.
 83. Wust P, Stahl H, Loffel J, Seebass M, Riess H, Felix R. Clinical, physiological and anatomical determinants for radiofrequency hyperthermia. *Int J Hyperthermia* 1995; 11(2): 151-67.
 84. Wielheesen DH, Smitt PA, Haveman J, Fatehi D, Van Rhooen GC, van der ZJ. Incidence of acute peripheral neurotoxicity after deep regional hyperthermia of the pelvis. *Int J Hyperthermia* 2008; 24(4): 367-75.
 85. Franckena M, de Wit R, Ansink AC, Notenboom A, Canters RA, Fatehi D, et al. Weekly systemic cisplatin plus locoregional hyperthermia: an effective treatment for patients with recurrent cervical carcinoma in a previously irradiated area. *Int J Hyperthermia* 2007; 23(5): 443-50.
 86. Hahn GM. Introduction. In: Urano M, Douple E, Editors. *Hyperthermia & Oncology: Biology of Thermal Potentiation of Radiotherapy*. Netherlands: VSP Books; 1992. p. 1-7.

Received: 13.8.2008
Accepted: 2.12.2008

Hyperthermia: A New Cancer Treatment Modality

Daryoush Fatehi, PhD*, Jacoba van der Zee, MD, PhD**, Gerard C. van Rhoon, PhD**

*Assistant Professor, Department of Medical Physics, Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, Iran.

**Associate Professor, Department of Radiation Oncology, Unit Hyperthermia, Erasmus Medical Center, Daniel den Hoed Cancer Center, Rotterdam, The Netherlands.

Abstract

Purpose of this review paper is to provide an overview on the application of hyperthermia (HT) [the controlled increased of tumor temperature by 8-3°C] combined with conventional cancer treatment modalities. HT is applied with different methods e.g. superficial-HT, locoregional deep-HT, interstitial-HT, intracavity-HT, and whole body-HT. Studies show that addition of HT to radiotherapy, chemotherapy, or both, will result in better tumor response rate, local control, palliative effects and survival rate, without increasing toxicity, in different tumor sites such as breast cancer, melanoma, head and neck, cervix cancer and glioblastoma. In the recent years, due to the substantial technical improvements in achieving selected increase of temperatures in superficial and deep-seated tumors, thermometry, and treatment planning, HT is becoming more accepted clinically worldwide. HT, as an adjunctive cancer treatment modality, is certainly a promising approach, however, it is not well known yet.

Key words: Hyperthermia, Radiotherapy, Chemotherapy, Combination therapy, Cancer

Page count: 15

Tables: 1

Figures: 3

References: 86

Address of Correspondence: Daryoush Fatehi PhD, Department of Medical Physics, Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, Iran.
E-mail: d.fatehi@yahoo.com