

ХИПЕРТЕРМИЯТА КАТО ИНОВАТИВЕН ПЕРСОНАЛИЗИРАН МЕТОД ПРИ ЛЕЧЕНИЕТО НА ОНКОЛОГИЧНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

Емил Енчев, Стоян Николов, Евгени Димитров, Георги Минков, Абед Ел Захра Джабур Муман, Йовчо Йовчев

Клиника по Хирургични болести – УМБАЛ“Проф.д-р Стоян Киркович“-АД, Стара Загора

Кореспонденция: д-р Емил Енчев, Клиника по Хирургични болести – УМБАЛ“Проф.д-р

Стоян Киркович“-АД, ул. Ген. Столетов №2, 6000 Стара Загора, e-mail:

surgery_umbal_sz@yahoo.com, тел. +359894845263

Абстракт

Въведение: Под хипертермия обикновено се разбира телесна температура, която е по-висока от нормалната за човешкия организъм. Високата телесна температура често е следствие от възпалителни, инфекциозни заболявания или топлинен удар. Но терминът хипертермия може да се отнася и за терапия чрез топлина. Хипертермията, наричана още термална терапия или термотерапия, е лечение на хронични и онкологични заболявания чрез топлина (до 45°C).

Методи: Направен бе обзор на наличната литература чрез подходящи стратегии за търсене и ключови думи във всички сигурни бази данни.

Резултати: Хипертермията е иновативен терапевтичен метод, използван предимно в експериментални и клинични проучвания, който до голяма степен подобрява резултатите при комбинираното му приложение с химиотерапия и лъчетерапия. Изследванията са фокусирани върху лечението на различни видове неоплазми, включително сарком, меланом, мезотелиом и злокачествени заболявания на главата и шията, мозъка, белите дробове, хранопровода, гърдата, пикочния мехур, ректума, черния дроб, апендикса и шийката на матката. Като ефект от терапията се наблюдава значително намаляване размера на тумора, намаление на страничните ефекти от химио- и лъчетерапията и по-добро качество на живот. Към момента няма убедителни данни от рандомизирани проучвания за подобряване на преживяемостта при тези пациенти.

Заклучение: Хипертермията остава обещаващ начин за подобряване лечението на онкологичните заболявания, но до този момент е до голяма степен експериментална техника, изискваща специално оборудване и медицински екип, квалифициран в приложението ѝ. Поради това все още не се предлага рутинно в центровете за лечение на онкологични заболявания.

Ключови думи: онкология, хипертермия, иновация

Въведение

Хипертермията е вид иновативна терапия в онкологията, при която тъканта на тялото е изложена на високи температури (до 45°C). Изследванията показват, че високите температури повредят и убиват раковите клетки, обикновено с минимална увреда на нормалните тъкани (1). Убивайки раковите клетки и увреждайки протеините и структурите в клетките (2), чрез този вид терапия могат да се редуцират размерите на неоплазмите.

Дискусия

Основните механизми на терапевтично въздействие при онкологичните заболявания включват: оксигенация на тъканите, чрез подобрен съдов пермеабилитет, което ограничава туморния растеж; блокиране на клетъчните възстановителни механизми на туморните клетки, чрез потискане на митотичния процес; изчерпване на АТФ и енергопотенциала на клетките, в резултат на което се нарушават процесите на ДНК репарация; стимулиране на апоптозата на туморната клетка (3); стимулиране Т-клетъчния имунен отговор и продуцираните от тях цитокини (4, 12); активация на мембранный транспорт, което води до увеличена проницаемост на туморните клетки и по-голямата им уязвимост при въвеждане на химиотерапевтици.

Доказано е, че при повишаване на температурата от 37 до 42-43°C благодарение на този механизъм е възможно намаляване на дозите при запазване на същата ефективност на прилаганите химиотерапевтици.

Увредените от температурата туморни клетки отделят молекули или т.н. Heat Shock Proteins, които стимулират дендритните клетки на имунната система, при което тя го разпознава и съответно атакува тумора (13).

Хипертермията не е самостоятелен метод, а почти винаги се използва в комбинация с лъчетерапия и химиотерапия (1, 5). Ефектите на терапията върху раковите клетки, се изразяват в това да ги направи по-чувствителни към радиация или да увреди други ракови клетки, които не са чувствителни на радиация. Интервалът между процедурите е не повече от един час. Хипертермията също така засилва ефектите на някои химиотерапевтици.

Множество клинични проучвания са изследвали хипертермията в комбинация с лъчетерапия или химиотерапия. Те са фокусирани върху лечението на различни видове рак, включително саркома, меланом и ракови заболявания на главата и шията, мозъка, белите дробове, хранопровода, гърдата, пикочния мехур, ректума, черния дроб, апендикса, шийката на матката и перитонеалната лигавица (1, 5, 9).

Натрупаният опит от клинични проучвания във фаза I и II от комбинираното приложение с химиотерапия и в по-малка степен лъчетерапия демонстрира резултатност от лечението в повече от 50% от случаите. Поради необходимост от мултицентрични проучвания резултатите от фаза III все още са в процес на очакване. Въпреки това, основавайки се постигнатите добри резултати и натрупан практически опит в системната хипертермия намира широко приложение в един интегративен подход за лечение на авансирани тумори. Въпреки това, не се наблюдава повишена преживяемост при пациентите, получаващи комбинирано лечение (5, 7, 9).

Съществуват няколко метода на хипертермия - локална, регионална и хипертермия на цялото тяло (1, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11). При локалната хипертермия топлината се прилага върху малка по площ зона, като се използват различни техники, чрез които се доставя енергия за загряване на тумора. Използват се микровълнова, радиочестотна и ултразвукова енергия. В зависимост от местоположението на тумора, има няколко подхода за локална хипертермия. Външните подходи се използват за лечение на тумори, които са във или под кожата. Апликаторите се разполагат около или близо до съответния регион и енергията се фокусира върху тумора. Интралуминални или ендокавитарни методи се използват за лечение на тумори в или близо до телесните кухини, като хранопровода или ректума.

Интерстициални техники за терапия се използват при тумори в дълбочина, като мозъчните тумори. При тях туморът се нагрява до по-високи температури в сравнение с външните техники. Под анестезия в тумора се поставят сонди или игли под визуален контрол, за да се гарантира, че са правилно разположени в тумора. Тогава източникът на топлина се вкарва в сондата. Радиочестотната аблация (РЧА) е вид интерстициална хипертермия, при която се използват радиовълни за загряване и убиване на ракови клетки.

При регионалната хипертермия могат да се използват различни подходи за загряване на големи региони от тялото, като кухи и паренхимни органи или крайници.

Регионалните перфузионни техники могат да се използват за лечение на ракови заболявания на кожата на крайниците, като меланом или в паренхимни органи, като черен дроб или бял дроб. При тази процедура част от кръвта на пациента се изтегля, нагрява и след това се перфузира обратно. По време на това лечение обикновено се инфузират и химиотерапевтици.

Непрекъснатата хипертермична перитонеална перфузия (ПХПП) е техника, използвана за лечение на ракови заболявания по перитонеума и в перитонеалната кухина. По време на операция загрятите химиотерапевтици се вливат от загряващо устройство към перитонеалната кухина. Температурата на перитонеалната кухина достига 41-42° С.

Хипертермията на цяло тяло се използва за лечение на метастатичен рак, който се е разпространил по цялото тяло. Това може да се постигне чрез няколко техники, които повишават телесната температура до 41-42° С, включително използването на термични камери или одеяла с гореща вода.

Ефективността на хипертермията е свързана с температурата, постигната по време на лечението, както и с продължителността на лечението и характеристиките на клетките и тъканите (1, 2). За да се гарантира, че желаната температура е достигната, но не и надвишена, температурата на тумора и околната тъкан се следи постоянно (3, 7, 9).

Здравите тъкани не се увреждат по време на хипертермия, ако температурата остане под 44° С. Поради разлики в термопроводимостта и топлоотдаването на тъканите, по-високи температури могат да се достигнат само в отделни участъци. Това може да доведе до изгаряния, дискомфорт или болка. (1, 7, 9). Перфузионните техники могат да причинят оток на тъканите, образуване на тромби, кръвене и други увреждания на нормалните тъкани в перфузираната област, въпреки това повечето от тези странични ефекти са редки и обратими. Хипертермията на цялото тяло може да причини по-сериозни странични ефекти, включително сърдечни и съдови нарушения, които обаче не са чести. Други странични ефекти могат да бъдат диария, гадене и повръщане. (1, 5, 9).

Необходимо е да се преодолеят редица предизвикателства, преди хипертермията да може да се счита за стандартно лечение при онкологични заболявания (1, 5, 8, 9). Резултатите от проведените клинични проучвания за оценка на ефективността на хипертермия, не дават еднозначен отговор. По-голяма част от проучванията продължават да изследват хипертермията в комбинация с утвърдените терапевтични схеми за лечение на различните видове онкологични заболявания. Усилията трябва да се фокусират върху подобряване техниките на прилагане на хипертермия.

Заклучение

Хипертермията е иновативен терапевтичен метод, използван предимно в експериментални и клинични проучвания, който до голяма степен подобрява резултатите при комбинираното му приложение с химиотерапия и лъчетерапия. При много от тези изследвания, се наблюдава значително намаляване размера на тумора, намаление на страничните ефекти от химио- и лъчетерапията и по-добро качество на живот. Към момента няма убедителни данни от рандомизирани проучвания за подобряване на преживяемостта при тези пациенти.

Използвана литература

1. Van der Zee J. Heating the patient: a promising approach? *Annals of Oncology* 2002; 13(8):1173–1184.
2. 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.
3. Chen Q, Fisher DT, Clancy KA, Gauguier JM, Wang WC, Unger E, et al. Fever-range thermal stress promotes lymphocyte trafficking across high endothelial venules via an interleukin 6 trans-signaling mechanism. *Nat Immunol* 2006;7:1299–308.

4. Wang Y, Gao B, Tsan MF. Induction of cytokines by heat shock proteins and concanavalin A in murine splenocytes. *Cytokine* 2005;32:149–54.
5. Wust P, Hildebrandt B, Sreenivasa G, et al. Hyperthermia in combined treatment of cancer. *The Lancet Oncology* 2002; 3(8):487–497.
6. 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.
7. Falk MH, Issels RD. Hyperthermia in oncology. *International Journal of Hyperthermia* 2001; 17(1):1–18.
8. Dewhirst MW, Gibbs FA Jr, Roemer RB, Samulski TV. Hyperthermia. In: Gunderson LL, Tepper JE, editors. *Clinical Radiation Oncology*. 1st ed. New York, NY: Churchill Livingstone, 2000.
9. Kapp DS, Hahn GM, Carlson RW. Principles of Hyperthermia. In: Bast RC Jr., Kufe DW, Pollock RE, et al., editors. *Cancer Medicine e.5*. 5th ed. Hamilton, Ontario: B.C. Decker Inc., 2000.
10. Feldman AL, Libutti SK, Pingpank JF, et al. Analysis of factors associated with outcome in patients with malignant peritoneal mesothelioma undergoing surgical debulking and intraperitoneal chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology* 2003; 21(24):4560–4567.
11. Chang E, Alexander HR, Libutti SK, et al. Laparoscopic continuous hyperthermic peritoneal perfusion. *Journal of the American College of Surgeons* 2001; 193(2):225–229.
12. Shimizu K, Kotera Y, Aruga A, Takeshita N, Takasaki K, Yamamoto M. Clinical utilization of postoperative dendritic cell vaccine plus activated T-cell transferin patients with intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2012;19:171
13. Dhabhar FS, McEwen BS. Enhancing versus suppressive effects of stress hormones on skin immune function. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:109–646.