

СИСТЕМНА ХИПЕРТЕРМИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИЕТО НА ОНКОЛОГИЧНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

Системната хипертермия е лечебна процедура, при която се постига нагряване на цялото тяло в температурния диапазон от 39 до 42°C за определено време. Основан на естествения лечебен ефект на повишената телесна температура, методът намира приложение за лечение на редица хронични и онкологични заболявания. Системната хипертермия е известна и с други термини, като термотерапия на цялото тяло и хиперпирексия.

ни апарати за системна и локална хипертермия. Първоначално резултатите от приложението и в онкологията са в известна степен противоречиви в резултат на недостатъци в използваната техника и начина на приложение. Усъвършенстването на технологията и натрупаният експериментален и клиничен опит през последното десетилетие значително подобриха резултатите и възможностите за клинично приложение. Интересът към методиката прогресивно нараства и понастоящем намира приложение в клиниките на редица изследователски центрове и частни клиники в САЩ, Австрия, Германия, Италия, Швейцария, Холандия, Китай и Япония. Лечение с хипертермия се използва широко в частните клиники и за лечение на хронични и инфекциозни заболявания при които има имунологичен дефицит^[2,3].

Исторически данни

Опитът за използване на топлината за лечение датира от гревни времена. В египетски папируси е описано лечение на тумори на гърдата с огън. Древните гръцки лечители от времето на Хипократ са използвали висока телесна температура за лечение на редица заболявания, а *Парменид* е автор на постулата „*Дайте ми възможност да имам температура и аз ще излекувам всяко заболяване*“. Горещите бани и сауната са методи, широко използвани от Древен Египет, Гърция, Рим и източните народи, а и до наши дни.

Първата публикация върху хипертермията е публикувана през 1886 г. от *W. Bush*. През 19^{ти} век американският хирург *William B. Coley* използва за

лечение на тумори висока температура, предизвикана от инжектирането на бактериални ендотоксини (от *Streptococcus pyogenes* и *Serratia marcescens*), като в последствие тази бактериална ваксина получава името *Coley Toxin* или *MBVAX* – смесена бактериална ваксина. По същото време започват и опитите за лечение с висока температура и на сексуално трансмисивни инфекции, неврологични заболявания, артрит и астма^[1].

Интересът към използване на хипертермия за лечението на онкологични заболявания датира от втората половина на 20^{ти} век, с натрупването на знания за биологичните ефекти на хипертермията върху туморното развитие и последвалите възможности за контрол и практическо приложение. По същото време се създават различ-

Биологични ефекти от системната хипертермия

Задълбочените познания върху биологичните ефекти на системната



г-р Иван Маслев,
г-р Христо
Дамянов, дм,
г-р Владимир
Павлов,
г-р Елина
Джуренова

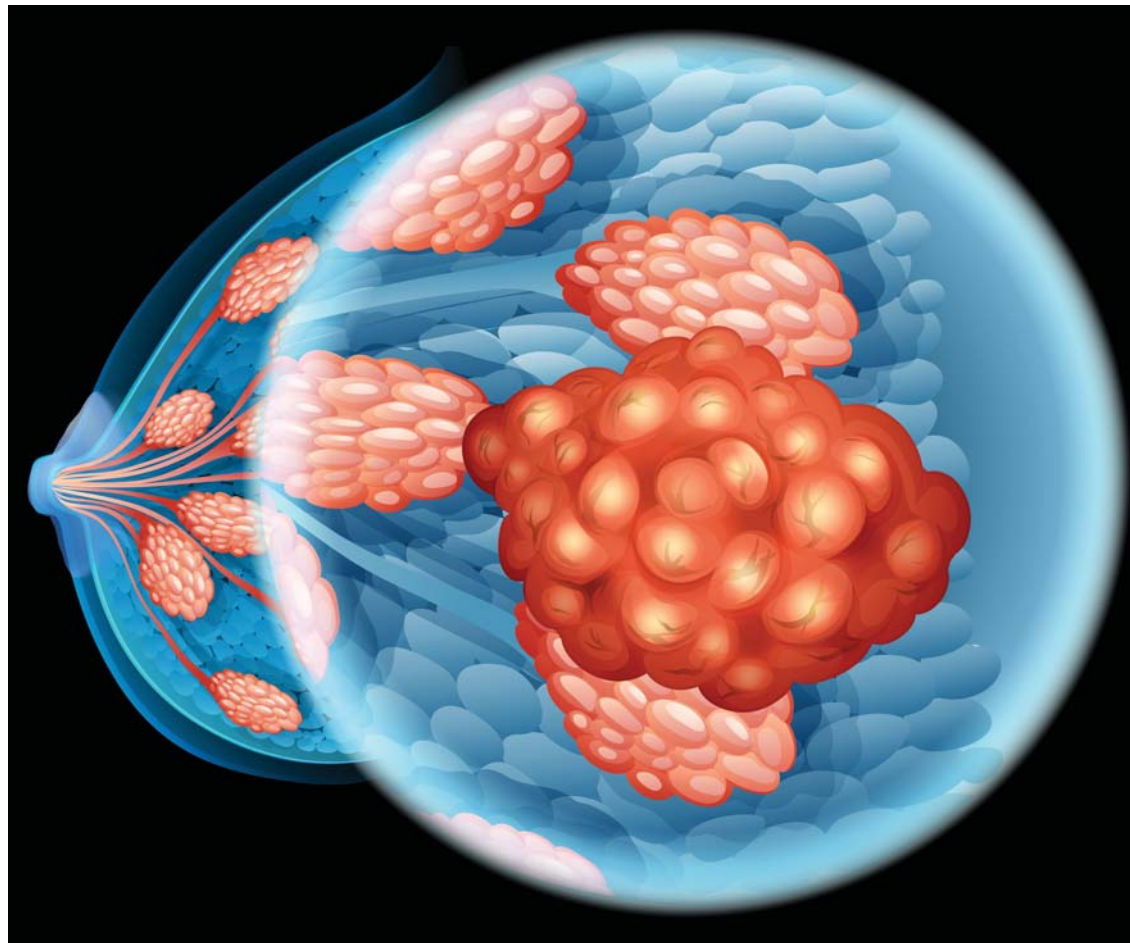
Медицински център
„Интегративна
медицина“, гр. София

хипертермия са от първостепенно значение за постигане максимална ефективност от лечението. Повишената телесна температура предизвиква физиологични ефекти както на цялото тяло, така и на клетъчно ниво. Известно е, че термобалансът на тялото се контролира от симпатиковата нервна система и хипоталамуса. Повишението на телесната температура води до редица физиологични ефекти, като нарастване на сърдечната честота, нарастване на систоличното налягане и намаляване на диастолното, нарастване респираторната честота и перспирацията, намаляване диурезата и засилване на метаболизма. В съвременната апаратура тези физиологични реакции са предмет на непрекъснат контрол и регулация, което дава възможност да се избегнат нежелани биологични ефекти по време и след лечението. Експерименталните проучвания върху биологичните ефекти на клетъчно ниво показаха, че невъзвратими промени при системната хипертермия, върху нормалната клетъчна структура могат да се очакват при температури над 43°C ^[3].

Първоначално се е считало, че биологичният ефект върху туморната клетка се отличава с по-висока топлинна чувствителност. По-нови проучвания показват, че повишената температурна чувствителност на туморната клетка се отнася най-вече за температури по-високи от използваните при системната хипертермия. Абнормната васкуларизация на тумора, анаеробният метаболизъм и хранителният дефицит са основни фактори, определящи повишената термална чувствителност на тумора^[2].

Основните механизми на лечебно въздействие при туморните заболявания включват:

- Оксигенация на тъканите чрез подобрен съдов пермеабилитет (локално



кръвообращение), която ограничава туморния растеж.

- Блокиране на клетъчните възстановителни механизми на туморната клетка чрез потискане на митотичния процес (деленето на клетката).
- Изчерпване на АТФ и енергопотенциала на клетките, в резултат на което се нарушава процесът на възстановяване на ДНК.
- Възстановяване и стимулиране на програмираната клетъчна смърт или т.нар. апоптоза на туморната клетка^[13].
- Мощно стимулиране на имунната система и в частност на Т-клетките и продуцираните от тях цитокини^[11,16].
- 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 $42-43^{\circ}\text{C}$, благодарение на този механизъм, е възможно намаляване на дозите наполовина, дори до една четвърт при запазване на същата ефективност на прилаганите химиотерапевтици.
- Увредените от температурата туморни клетки отделят молекули или т.нар. Heat Shock Proteins, които стимулират гендритните клетки на имунната система, при което тя го разпознава и съответно атакува тумора^[12].
- Стимулират се и други клетки на имунната система, като NK клетки и лимфоцити^[13,14].
- Туморно-клетъчната деструкция повишава киселинността на туморната среда поради развитието на хипоксия и ацидоза, което също потиска туморния растеж^[1,2].

Клинични проучвания върху ефективността на системната хипертермия.

Първоначалните клинични проучвания върху ефективността при лечението на метастатични тумори при самостоятелното приложение на системната хипертермия показват не дотам добри резултати. Частична регресия на туморите е наблюдавана в по-малко от половината от случаите, а продължителността на ремисията е краткотрайна.

В последствие вниманието към клиничното ѝ приложение се насочва към комбинираното приложение с химиотерапия и лъчетерапия. В периода след 1986 г. множество клинични проучвания във фаза II представят резултатите от самостоятелното и комбинирано приложение на системна хипертермия с химиотерапия. Резултатността от лечението (стабилизация) варира от 20% до 94% в отделните проучвания (Wanda). Различията в резултатите основно се дължат на липсата на унифицирана методика на приложение, като не трябва да се забравя, че пациентите, включени в лечението, са в напреднал стадий с изчерпани възможности за конвенционално лечение. За периода 2000–2004 г. са публикувани 9 проучвания във фаза II от комбинираното приложение на системна хипертермия с химиотерапия. Проучванията включват различни туморни локализации: колоректален, холангиоцелуларен, овариален, мекотъканен сарком, плеврален мезотелиом и един герминативно клетъчен тумор. Процентът на повлияните от лечението (пълно повлияване – ПП, частично повлияване – ЧП и стабилизация – СТ) варира от 58% до 93% (Hildenbrand).

Westermann A. M. и сътр. във фаза II проучване лекуват 108 болни с метастатични саркоми със системна хипертермия от 41.8°C в комбинация с химиотерапия с Ifosfamide (5 g/m²),

Carboplatin (300 mg/m²) и Etoposide (100 mg/m² в цикъл от максимум 4 апликации на всеки 4 седмици. Хипертермията се провежда на 2-3 ден след хипертермията. Резултатите са проследени при 95 болни, като повлияване от лечението (ПП, ЧП и СТ) е отчетено при 58 пациенти (61%). Средната обща преживяемост е 393 дни. Токсичните прояви от лечението включват левкопения и тромбоцитопения в 79.7% и 60.6% от случаите, 7 епизода на инфекции и два смъртни случая с прогресия на заболяването и уретерна обструкция^[22].

Hegewisch-Becker и сътр. лекуват 44 пациенти с напреднал колоректален карцином след неуспех от предшестваща химиотерапия. Лечението включва химиотерапия с комбинацията Oxaliplatin, 5-fluorouracil и Leucovorin. Всеки втори цикъл от химиотерапията е комбиниран със системна хипертермия от 41.8°C за 60 мин. Токсичността от хипертермията е от 3^{-ма} степен и е рядко наблюдавана. Един от болните е починал в началото по причина на сепсис и туморен разпад. Пълно повлияване и частично е отчетено при 2 и 6 (20%) от лекуваните, стабилизация при 23 (56%) и прогресия при 9 (22%). Средният период до прогресия е 21 седмици, а средната преживяемост е 50 седмици от началото на терапията. Получените резултати дават основание на авторите да препоръчат да продължи проучването във фаза III^[23].

Douwes F. и сътр. в една публикация от 2004 г. представят резултатите от лечението на 21 болни с метастатични овариални тумори, след неуспешна предшестваща химиотерапия. Лечението включва химиотерапия с Cisplatin или Carboplatin в комбинация със системна хипертермия при 41.5–42°C за 90 мин. С пълно повлияване е един (4.8%) от лекуваните, частично повлияване 7 (33.3%), стабилизация 10 (47.6%), а неповлияните от лечението

са 3 (14.3%) от тях. Средният период до прогресия е 6.5 месеца, а средната преживяемост е 16.5 месеца. Токсичните прояви от лечението включват миелосупресия по причина на химиотерапията и леки кожни увреди от хипертермията^[24].

Натрупаният клиничен опит от множество 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 финансови и организационни причини (необходимост от мултицентрични проучвания) резултатите от фаза III все още са в процес на очакване. Въпреки това, основавайки се на постигнатите добри резултати и натрупан практически опит в Германия, системната хипертермия намира широко приложение в един интегративен подход за лечение на метастатични тумори. Там е създадена и интердисциплинарна работна група за хипертермия като погрозвление на Германската ракова асоциация. През 2005 г. тази група изготвя и предлага препоръки за приложение на системна хипертермия (Hildebrand).

Overgaard, J и сътр. в едно рандомизирано мултицентрично проучване лекуват 70 болни със 134 метастатични или рецидивни лезии с лъчетерапия последвана от хипертермия от 43°C за 60 мин. Резултатите са отчетени по отношение локалния туморен контрол и 5-годишната преживяемост, като общият 2-годишен туморен контрол е 37%. При самостоятелното приложение на лъчетерапия локален контрол е постигнат в 28% срещу 46% в групата с лъчетерапия и хипертермия. Общата 5-годишна преживяемост е 19%^[17].

За периода от 1980 г. до 2005 г. повече от 450 пациенти, с 1 300 лечебни процедури, са включени в клинични проучвания върху ефективността на сис-

ФАКТ

Активно работещият възрастен човек се изпотява с около 4 литра пот на ден. По-голямата част от потта се изпарява още преди той да разбере за нея.



темната хипертермия (Hildebrand).

Методика на приложение

При системната хипертермия се постига хомогенно нагряване на цялото тяло, независимо от туморната локализация. Нагряването се постига с два директни метода: екстракорпорален и интракорпорален. При екстракорпоралния метод артериалната кръв се нагрява извън тялото, след което се инфузира обратно. При интракорпоралния метод тялото се поставя в затворено пространство и се третира с воднофилтрирани инфрачервени лъчи, при което се загреват капиллярите в кожа и подкожие, което съответно загрева цялата кръв и тяло.

При системната хипертермия максималната температура, при която се загрева цялото тяло, е от 39°C до 42°C с продължителност от 60-90 мин. за по-високите температури и 4-6 часа при по-ниските.

Различават се три основни варианта на хипертермия в зависимост от достигнатата телесна температура:

- Мека до 38.5°C (използвана основно при дисфункция на локомоторната система).
- Умерена до 40.0°C (при хронични възпаления и инфекции, алергия и онкологични заболявания).
- Интензивна или екстремна хипертермия 41.5-42°C (онкологични заболявания). При този температурен интервал се налага използването на венозно седирание или обща анестезия. След лечението се налага наблюдение в продължение на първите 12 ч.

При всички варианти на хипертермия в хода на лечението се мониторира основните жизненни функции: ректална

температура, пулсова честота, кислородна сатурация, електрокардиограма, артериално налягане и дишане.

Показания за приложение на системната хипертермия: случаите с неоперабилни тумори, след успешно лечение за профилактика на рецидиви, напреднал стадий с множество метастази, при отказ от операция, за усиляване терапевтичния ефект на химиотерапия и лъчетерапия.

Противопоказанията за лечението включват: тежки декомпенсирани заболявания, като тежка декомпенсирана сърдечно-съдова, мозъчна, дихателна или бъбречна недостатъчност, скорошен инфаркт или инсулт, мозъчен оток, първични мозъчни тумори или мозъчни метастази.

Странични ефекти

Страничните реакции могат да включват кожен дискомфорт, леки повърхностни изгаряния, локална болка, обща отпадналост, загедене и позиви за повръщане. Честотата и тежестта им е по-изразена при използване на интензивна хипертермия. Проявите на миелосупресия се наблюдават в комбинираното приложение с химиотерапия и лъчетерапия, но в тези случаи трудно може да се определи на кой от прилаганите методи се дължи. Клиничните проучвания до 2005 г. показват, че честотата на изразените странични ефекти не надвишава 3%, а смъртността е 0.8% при използване на интензивна хипертермия (Hildebrand).

С подобряването на технологията използването на подобро мониториране и прецизиране побора на пациентите, подходящи за лечението, страничните реакции могат в значителна степен да се редуцират.

Заклучение

Хипертермията е сравнително нов лечебен метод, предмет на множество експериментални и клинични проучвания, които демонстрират значимо подобрене в резултатността от комбинираното приложение с химиотерапия и лъчетерапия. Обобщавайки резултатите от проведените до момента клинични проучвания терапевтичният ефект включва: увеличена преживяемост, завишен брой ремисии, намаление размера на тумора, намаление на страничните ефекти от химиотерапия и лъчетерапия, и подобрена палиация и качество на живот.

Все още ограниченото приложение на метода се дължи на редица фактори, като необходимост от финансови ресурси, изискване на специализиран екип, времееотнемача процедура, изчакване крайните резултати от рандомизирани проучвания и дефицита на стандартизирана процедура. ■

Книгопис:

1. Hopfman SA, Van Natten JP, Van Natten C. Dr William Coley and tumour regression: A place in history or in the future? *Prostaglandin Med J*. 2003;79:672-680.
2. Cahay E. Hyperthermia in Cancer Treatment. *Reliable Cancer Therapies*. 2011;1(2):1-48.
3. R. Wanda Rowe-Horwess. *Hyperthermia, Systemic*. Encyclopedia of Medical Devices and Instrumentation, Second Edition, edited by John G. Webster. 42-62, 2006.
4. Lieberman SH. A review of Whole Body Hyperthermia and the Experience of Klinik St. Georg. *Townsend Letter-August/September*. 68-72, 2009.
5. Joan M. L. Ball, J. Grana, I. Scot, Frederic R. Strebel, Verne L. Nagle, Dwight Oliver, Michael Rodwin, R. Wanda Rowe, Chui W. Ahn, Steven M. Koch. Fever-range whole-body thermal therapy combined with cisplatin, gemcitabine, and daily interferon-alpha: A description of phase I-II protocol. *Int. J. Hyperthermia*, 24(6):649-662, 2008.
6. R. Wanda Rowe, Frederic R. Strebel, Jason M. Probst, Waiying Deng, Guangan He, Zhenli Sasaki, Joan M. L. Ball. Fever-range whole-body thermotherapy combined with oxaliplatin: A curative regimen in a pre-clinical breast cancer model. *Hyperthermia*, 26(6):565-576, 2010.
7. Getting Warner in bid to Tumor Cancers-Best Globe 2006.
8. Heger E.D., Dzubiner H., Holmann D., Stephan M. Hyperthermia with Radiofrequencies in Patients with Liver Metastases from Colorectal Cancer. *Anticancer Research* 34(3):3403-3408, 1999.
9. Jones EL, Marks LB. Prostate Hyperthermia with radiation for chest wall recurrences. *Jd Natl Compr Canc Netw* 2007; 3:39-44.
10. Yasunori Kobayashi, Yusuke Ito, Valentina V. Opatkova, Mayuko Sasaki, Norimasa Matsuzaki, Kenichi Hirabayashi, Kenichi Shimizu, Atsushi Anugai, Keishi Tanigawa. Fever-range whole-body heat treatment stimulates antigen-specific T-cell responses in humans. *Immunology Letters* (journal homepage).
11. Wang Y, Gao B, Tsan MF. Induction of cytokines by heat shock proteins and concanavalin A in murine splenocytes. *Cytokine* 2005; 32: 149-54.
12. Chahar FS, McEwen BS. Enhancing versus suppressive effects of stress hormones on skin immune function. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96:109-646.
13. Chen Q, Fisher DT, Clancy KA, Gauguet 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: 329-336.
14. Takayama T, Sline T, Makuuchi M, Yamazaki S, Kosuge T, Yamamoto J, et al. Adoptive immunotherapy to lower postoperative recurrence rates of hepatocellular carcinoma: a randomized trial. *Lancet* 2000; 356:802-7.
15. Zhang HQ, Melita K, Cohen P, Guha C. Hyperthermia on immune regulation: a temperature's story. *Cancer Lett* 2006; 271:191-204.
16. Shimizu K, Kohra Y, Anuga A, Takeshita N, Takasaki K, Yamamoto M. Clinical utilization of postoperative dendritic cell vaccine plus activated T-cell transfer in patients with intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2012; 19:171.
17. Overgaard J, Bentzen SM, Overgaard J, Gonzalez Gonzalez D, Hutchof M, C.C.M. Dahl, O. Melia D. Randomized trial of hyperthermia as adjuvant to radiotherapy for recurrent or metastatic malignant melanoma. *The Lancet Volume 345, Issue 8949, 4 March 1995, Pages 540-543.*
18. Duxter TE, Jain RK. Differential response of normal and tumor microcirculation to hyperthermia. *Cancer Res*. 1984; 44(2):805-12.
19. Wanda R. Rowe-Horwess. *Hyperthermia, Systemic*. Encyclopedia of medical devices and instrumentation, Second edition, edited by John G. Webster 2006. John Wiley & Sons, Inc. 42-62.
20. Vaupel P, Kallinowski K. Physiological effects of hyperthermia. Recent results in cancer research 104, 1987: 71-109.
21. Hildebrand G, Hegewisch-Becker S, Kamek T, Hantrop A, Birkhoefen-Bath A, Jans W, Zinschlagers R, Sommer H, Riees H, Wust P. Current status of radiant whole-body hyperthermia at temperatures >= 41.5°C and practical guidelines for the treatment of adults. The German Interdisciplinary working group on Hyperthermia.
22. Westermann A.M., Wiedemann G.J., Jagers E., Jager O., Katschinski D.M., Knaflitz A., Vörds sive Vörding P.Z. Van Dijk J.D.P., Frießel J., Neumann A., Longo W. A., Birkhoefen-Bath A., Gillird W., Belyaid H., Peters S.D., Roberts H.J., Hildebrand, G., Hegewisch-Becker S., Kamek T., Hantrop A., Birkhoefen-Bath A., Jans W., Zinschlagers R., Sommer H., Riees H., Wust P. Current status of radiant whole-body hyperthermia at temperatures >= 41.5°C and practical guidelines for the treatment of adults. The German Interdisciplinary working group on Hyperthermia.
23. Hegewisch-Becker S, Gruber Y, Gorovic A, Pichtmeir U, Atanasakovic D, Niehaus A, Hostfeld DH. Whole body hyperthermia (41.5°C) combined with bimonthly oxaliplatin, high-dose leucovorin and 5-fluorouracil: 48-hour continuous infusion in pretreated metastatic colorectal cancer: a phase II study. *Ann Oncol* 2002; 13: 1197-204.
24. Douwes F, Bovic J, Douwes O, et al. Whole-body hyperthermia in combination with platinum-containing drugs in patients with recurrent ovarian cancer. *Int J Clin Oncol*. 2004;9:85-91.