

Ewelina Rzepka, Mirosława Püsküllüoğlu

Klinika Onkologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie

Znaczenie hipertermii w leczeniu onkologicznym

The role of hyperthermia in oncological treatment

Adres do korespondencji:

Lek. Mirosława Püsküllüoğlu
Oddział Kliniczny Kliniki Onkologii SU
ul. Śniadeckich 10, 31-531 Kraków
Tel.: +48 (12) 424 88 88
e-mail: mira.puskulluoglu@gmail.com

STRESZCZENIE

W onkologii hipertermia rozumiana jest jako planowa, kontrolowana technika nagrzewania zmian nowotworowych w celu zniszczenia ich komórek bądź zahamowania ich wzrostu.

W praktyce klinicznej hipertermię stosuje się w leczeniu skojarzonym z radioterapią, chemioterapią, terapią immunologiczną czy terapią genową. W poniższym artykule, na podstawie dostępnej literatury przedmiotu, przedstawiono biologiczno-molekularne mechanizmy działania wysokich temperatur, korzyści z klinicznego zastosowania hipertermii, jak również związane z nią ryzyko. Omówiono różne znane obecnie rodzaje hipertermii, podjęto także próbę podsumowania najnowszych badań i dokonań dotyczących tego tematu oraz wskazano przewidywane przyszłe kierunki doświadczeń.

Słowa kluczowe: hipertermia, leczenie onkologiczne, nowotwór, radioterapia, chemioterapia

ABSTRACT

In oncology, hyperthermia is known as the procedure of raising the temperature of a part or the whole body to damage cells of the neoplasm or significantly suppress tumour growth. It is applied with other modalities such as radiotherapy, chemotherapy, immunotherapy and gene therapy. The article provides an overview of biological mechanisms of heat-induced cell death as well as radio- and chemo-sensitization and presents clinical benefits and risks of using hyperthermia in combination with other methods of oncological treatment. It also discusses various types of hyperthermia and heating devices. The paper concludes with a summary of current trials connected with the issue and future research directions.

Key words: hyperthermia, oncological treatment, neoplasm, radiotherapy, chemotherapy

Onkologia w Praktyce Klinicznej
2012, tom 8, nr 5, 178–188
Copyright © 2012 Via Medica
ISSN 1734-3542
www.opk.viamedica.pl

Onkol. Prak. Klin. 2012; 8, 5: 178–188

Czym jest hipertermia?

Pomimo obserwowanego przez kilka ostatnich dekad znacznego postępu w rozumieniu mechanizmów kancerogenezy i rozwoju nowoczesnych metod leczenia przeciwnowotworowego, takich jak chemioterapia celowana, w większości przypadków wciąż nie udaje się zmniejszyć śmiertelności wśród pacjentów chorujących na nowotwory złośliwe. Pewną nadzieję na wzrost skuteczności leczenia pacjentów cierpiących z powodu zmian nowotworowych zdaje się nieść, coraz intensywniej badana na przestrzeni ostatnich lat, hipertermia. Choć znana od dawna jako potencjalna metoda wspomagająca

terapię przeciwnowotworową, hipertermia wciąż czeka na opracowanie rutynowych, sprawdzonych sposobów jej zastosowania.

W onkologii hipertermia referowana jest jako planowa, kontrolowana technika nagrzewania zmian nowotworowych w celu zniszczenia ich komórek bądź zahamowania ich wzrostu [1]. W trakcie hipertermii tkanki poddaje się typowo temperaturze mieszczącej się w zakresie 40–43 stopni Celsjusza (wyjątek stanowi termoablacja, podczas której temperatury sięgają 90 stopni Celsjusza), przez okres do 60 minut (w przypadku hipertermii ogólnoustrojowej czas trwania może wydłużyć się do 2, 3 godzin) [1–4].

Tabela 1. Różne rodzaje hipertermii — przykładowa klasyfikacja [8]**Table 1. Different types of hyperthermia — exemplary classification [8]**

Hipertermia miejscowa	Hipertermia regionalna	Hipertermia ogólnoustrojowa
Leczenie zewnętrzne — aplikatory na powierzchni ciała	Leczenie nowotworów tkanek głębokich	
Leczenie dojamowe — aplikatory wewnątrz jam ciała	Hipertermia regionalna perfuzyjna	
Hipertermia śródtkankowa (w tym: termoablacja)	Hipertermia ciągła wewnątrznaczyniowa	

Hipertermia ma zastosowanie w połączeniu z innymi metodami terapeutycznymi (przede wszystkim radio- i chemioterapią), głównie ze względu na jej zdolność do uwrażliwienia tkanek nowotworowych na działanie leków i promieniowania jonizującego, natomiast jako samodzielny zabieg terapeutyczny praktycznie nie jest wykorzystywana [2, 3].

przez Westermarcka zaobserwowano jedną całkowitą regresję guza i kilka regresji częściowych. W 1910 roku Muller jako pierwszy opisał korzystny wpływ hipertermii jako dodatku do radioterapii [6]. W roku 1975 odbył się w Waszyngtonie I Międzynarodowy Kongres „Hipertermia w Onkologii”. Był to początek nowego spojrzenia na hipertermię [5].

Historia hipertermii

Obserwacje dotyczące wpływu podwyższonej temperatury na tkanki nowotworowe czyniono już w czasach antycznych. Prawdopodobnie najstarszym potwierdzającym to świadectwem jest zapis odnaleziony w Papirusie Edwina Smitha, datowany na 3000 p.n.e. O metodzie hipertermii wspominał także w swoich dziełach Hipokrates, choć, jak twierdzą niektórzy badacze, opisane przez niego zabiegi z użyciem gorącego żelaza były odpowiednikami nie tyle dzisiejszej hipertermii onkologicznej, co kauteryzacji [5]. Grecki lekarz Parmenides, żyjący 500 lat p.n.e., wierzył, że sztucznie wywołana gorączka byłaby w stanie wyleczyć każdą chorobę. W tym samym czasie, w starożytnych Indiach, wysokie temperatury wykorzystywano w leczeniu raka piersi od ponad tysiąclecia [6]. W epoce nowożytnej metoda hipertermii została zapomniana i zaniedbana, by zostać odkrytą ponownie dopiero w XIX wieku. Dokładnie w 1866 roku niemiecki lekarz M. Busch opisał przypadek spontanicznej regresji mięsaka szyi w przebiegu długotrwałej gorączki u pacjenta chorującego na różę. W 1893 roku William Coley stworzył służącą do celów terapeutycznych mieszaninę bakteryjnych pirogenów, znaną do dziś pod nazwą toksyny Coleya, która stymulowała odpowiedź immunologiczną organizmu przeciwko nowotworowym antygenom, doprowadzając tym samym do wzrostu ogólnoustrojowej temperatury i stając się początkiem nie tylko współczesnej hipertermii, lecz również immunoterapii przeciwnowotworowej [6, 7]. W 1898 roku szwedzki ginekolog F. Westermarck opublikował wyniki swoich badań nad terapią raków szyjki macicy przy użyciu cewki napełnionej gorącą wodą jako źródła lokalnej hipertermii. Wśród 7 pacjentek poddanych leczeniu

Rodzaje hipertermii

W literaturze natrafić można na różne podziały metod hipertermii. Najbardziej podstawowa, ogólna klasyfikacja wyróżnia hipertermię miejscową, regionalną i całego ciała [5, 6]. Jej kryterium jest wielkość obszaru ciała pacjenta poddanego działaniu wysokich temperatur. W niniejszym artykule posłużono się podziałem bardziej szczegółowym, uwzględniającym nie tylko rozmiar powierzchni nagrzewanej, lecz również położenie zmian nowotworowych. Klasyfikację tą przedstawiono w tabeli 1 [8].

W hipertermii miejscowej obszar objęty leczeniem ogranicza się bezpośrednio do zmiany nowotworowej. W przypadku leczenia zewnętrznego wykorzystuje się aplikatory umieszczane na powierzchni ciała, nad guzem. Stosuje się różne metody uzyskania energii cieplnej, głównie urządzenia emitujące fale radiowe i mikrofałe, a także ultradźwięki. Głębokość penetracji zwykle nie przekracza 3 cm. Wskazaniemi do terapii zewnętrznej są m.in. wznowcy powierzchownych nowotworów ściany klatki piersiowej, czerniaki, przerzuty w węzłach chłonnych, powierzchowne nowotwory głowy i szyi. Hipertermii dojamowej używa się w przypadku nowotworów umiejscowionych w naturalnych jamach ciała i w pobliżu naturalnych otworów ciała (nowotwory przełyku, odbytnicy, szyjki macicy itp.). Aplikatory umieszczane są wewnątrzjamowo, pozostając w ścisłym kontakcie ze zmianą nowotworową. Na powierzchnię ciała przyczepia się często elektrodę pomocniczą, służącą uzyskaniu właściwego rozkładu energii. W hipertermii śródtkankowej aplikatory w postaci igieł implantowane są bezpośrednio wewnątrz guza [3, 4, 8]. W celu zapewnienia terapeutycznej temperatury w całej objętości

guza zaleca się, aby dystans pomiędzy sąsiadującymi aplikatorami nie przekraczał 1–1,5 cm. Umieszczanie wielu aplikatorów bezpośrednio we wnętrzu zmiany nowotworowej jest jednak bardzo inwazyjne [3]. Dlatego też metodę tę wykorzystuje się w przypadku guzów, których średnica nie przekracza 5 cm, co ogranicza liczbę koniecznych nakłuć [3, 4]. Hipertermię śródtkankową stosuje się do leczenia m.in. nowotworów piersi i mózgu. Nierzadko metodę tę kojarzy się z zabiegami brachyterapii [3, 9].

Hipertermia regionalna charakteryzuje się podgrzewaniem większych obszarów ciała, takich jak organy, kończyny czy jamy ciała. W przypadku nowotworów tkanek głębokich stosuje się aplikatory zewnętrzne, ułożone w formie pierścienia dookoła pacjenta. Wykorzystywane są fale radiowe i mikrofałe [3, 4, 8]. Metoda ta okazuje się przydatna w odniesieniu do terapii nowotworów miednicy mniejszej, np. nowotworów szyjki macicy czy pęcherza. Monitoring sesji terapeutycznej często przeprowadza się przy użyciu tomografii rezonansu magnetycznego, która pozwala na obserwację zmian perfuzji i temperatury podgrzewanego miejsca [3, 10, 11]. Stąd też zastosowanie znajdują tu systemy hybrydowe, integrujące tomograf rezonansu magnetycznego z zestawem aplikatorów do hipertermii [3]. Do hipertermii regionalnej zalicza się także jej szczególne typy: hipertermię regionalną perfuzyjną oraz hipertermię ciągłą wewnątrznaczyniową. Pierwsza z wymienionych metod stosowana jest głównie do leczenia nowotworów kończyn, m.in. czerniaków lub mięsaków oraz niektórych narządów (wątroba, płuco). W tej technice część krwi jest pobierana, nagrzewana, a następnie z powrotem przetaczana do kończyny lub narządu [8]. Zabieg przeprowadza się często w znieczuleniu ogólnym [6]. Hipertermia regionalna perfuzyjna bazuje na odizolowaniu krążenia narządu lub kończyny od krążenia ogólnoustrojowego pacjenta. Dlatego też poprzedza ją interwencja chirurgiczna, podczas której zaciskane są główne naczynia tętnicze i żyłne odżywiające dotknięty obszar oraz do naczyń tych wprowadzane są kaniule podłączane następnie do aparatury sztucznego płuco-serca [3, 12, 13]. Dodatkową zaletą tej procedury jest możliwość kojarzenia jej z leczeniem chemoterapeutycznym w taki sposób, aby podaż cytostatyków ograniczała się jedynie do odizolowanego obszaru, co zmniejsza skutki uboczne i sprzyja większej koncentracji leku w pobliżu nowotworu [3]. W połączeniu z hipertermią regionalną perfuzyjną stosuje się np. terapię z użyciem melfalanu i czynnika martwicy nowotworu α (TNF α , *tumour necrosis factor α*) w leczeniu zaawansowanych nieresekcyjnych czerniaków i mięsaków tkanek miękkich kończyn [3, 12–14]. W przypadku ciągłej wewnątrznaczyniowej hipertermii podgrzane do odpowiedniej temperatury roztwory cytostatyków są wpompowywane do jamy

otrzewnej. Metodę tę można wykorzystywać w przypadku nowotworów umiejscowionych wewnątrz jamy otrzewnej, w tym międzybłoniaka i raka żołądka [8, 15].

Hipertermia ogólnoustrojowa w połączeniu z chemioterapią systemową jest opcją terapeutyczną w przypadku zaawansowanej choroby nowotworowej, z licznymi przerzutami [3]. W celu uzyskania podwyższonej temperatury całego ciała stosuje się różne metody, m.in. specjalne komory termiczne lub materace z gorącą wodą [3, 6, 8]. Używane są różne schematy terapeutyczne, w tym temperatury sięgające 42 stopni Celsjusza (*extreme whole-body hyperthermia*, sesja trwa wówczas 1 godzinę) lub niższe, w granicach 39,5–41 stopni Celsjusza (*fever-like whole body hyperthermia*, sesja może trwać dłużej, np. 3 godziny) [4]. W przypadku hipertermii ogólnoustrojowej bezwzględnie zaleca się głęboką sedację i analgezję pacjenta, a nawet, w przypadku temperatur sięgających 42 stopni, znieczulenie ogólne [3, 4].

Metodą pośrednią między hipertermią ogólnoustrojową a regionalną jest, niemająca odpowiednika w polskim nazewnictwie, tzw. *part-body hyperthermia*, w której to podwyższonej do 41–42 stopni Celsjusza temperaturze poddaje się większy region ciała, np. miednicę czy całą jamę brzuszną [4]. *Part-body hyperthermia* wywodzi się z hipertermii regionalnej, a jej pojawienie się wiąże się z powstaniem systemów hybrydowych, umożliwiających precyzyjny monitoring zabiegu za pomocą obrazowania metodą rezonansu magnetycznego (MRI, *magnetic resonance imaging*) [3, 4].

Termoablacja, zaliczana przez niektórych do hipertermii śródtkankowej, odróżnia się od innych wymienionych powyżej metod wykorzystywaniem znacznie wyższych, sięgających 90 stopni Celsjusza, temperatur [4, 8]. Najczęściej stosuje się ją do leczenia pacjentów z nieresekcyjnymi nowotworami złośliwymi wątroby, zarówno zmianami pierwotnymi, jak i przerzutami [16]. Elektrode, wykorzystującą częstotliwości radiowe, bądź aplikator laserowy wprowadza się do centralnego obszaru guza pod kontrolą radiologiczną [4, 16]. Terapia polega na wywoływaniu w podgrzewanym do bardzo wysokich temperatur obszarze martwicy koagulacyjnej [16]. Termoablacja sprawdza się przede wszystkim w odniesieniu do niewielkich, osiagających nie więcej niż 3–5 cm zmian [4, 6]. W przypadku większych guzów wzrasta ryzyko nawrotu z powodu niecałkowitej koagulacji wszystkich zmienionych nowotworowo komórek [16]. Jednocześnie, w przypadku bardzo zaawansowanego stadium choroby i obecności rozsianych mikroprzerzutów, niemożność właściwego ich zlokalizowania i wprowadzenia aplikatora limituje zakres wykorzystania tej metody. Pewną alternatywą w takich sytuacjach być może będzie kiedyś, intensywnie od kilku lat badana, hipertermia z użyciem rozwiązań nanotechnologii (więcej informacji można znaleźć w części hipertermia dzisiaj) [16–18].

Podstawy biologiczno-molekularne zastosowania hipertermii

Od wielu lat naukowcy starają się poznać mechanizmy biologiczne, warunkujące pozytywne wyniki stosowania podwyższonych temperatur w zwalczaniu nowotworów złośliwych. Przeprowadzone liczne badania udowodniły, że hipertermia jest w stanie w sposób bezpośredni doprowadzić do śmierci komórki. Efekt cytotoksyczny nasila się w środowisku ubogim w tlen, o obniżonej wartości pH [5]. Powoduje to większą, w porównaniu z tkankami zdrowymi, wrażliwość zmian nowotworowych na wysokie temperatury, jako że z powodu nieprawidłowego unaczynienia i upośledzonej perfuzji w większości guzów obserwuje się regiony charakteryzujące się takim właśnie mikrośrodowiskiem [5]. Co więcej, tkanki nowotworowo zmienione charakteryzują się zaburzoną zdolnością, w porównaniu z tkankami zdrowymi, do prawidłowej termoregulacji poprzez patologiczne naczynia krwionośne (m.in. brak możliwości rozszerzenia łożyska naczyniowego), co skutkuje znaczną kumulacją ciepła na ich terenie [1, 19]. Bezpośrednie niszczenie komórek nowotworowych pod wpływem ciepła, obejmujące zwłaszcza radio- i chemooporne obszary guza, odpowiada za zjawisko addytywności radio- lub chemioterapii i hipertermii. Hipoksja, niskie pH, wzrost stężenia HIF-1 α (*hypoxia inducible factor*) generują radiooporność, zła perfuzja natomiast utrudnia osiągnięcie prawidłowego terapeutycznego stężenia cytostatyku w sąsiedztwie zmiany [5, 20]. Wykazano także zmniejszenie wrażliwości na niektóre cytostatyki przez wzrost ekspresji HIF-1 α w komórkach m.in. raka jajnika [20]. Dodanie zabiegów hipertermii umożliwia rozszerzenie zasięgu skuteczności terapii na obszary dotychczas odporne na leczenie [5, 20]. W przypadku radioterapii i hipertermii, poza specyficznym mikrośrodowiskiem, obserwowany efekt addytywny w terapii skojarzonej może być ponadto wytłumaczony możliwością skutecznej destrukcji za pomocą wysokich temperatur znajdujących się w fazie S cyklu względnie radioopornych komórek nowotworowych [2, 5]. Za bezpośrednią śmierć komórek pod wpływem hipertermii odpowiada przede wszystkim denaturacja białek, która doprowadza m.in. do niestabilności błon komórkowych czy upośledzenia funkcji cytoszkieletu [5]. Liczne badania wskazują również na zdolność wysokich temperatur do indukcji apoptozy [2]. Obecnie uważa się, że za apoptotyczną śmierć komórek odpowiada głównie zdolność hipertermii do aktywacji prokaspazy 2. Pociąga ona za sobą pobudzenie całej kaskady białek (np. Bax, Bak), doprowadzając ostatecznie do uszkodzenia błony mitochondrialnej, co w nieodwracalny sposób prowadzi do apoptozy. Apoptotyczna śmierć komórek możliwa jest już pod wpływem temperatur nieprzekraczających 43 stopni Celsjusza [16].

Jakkolwiek bezpośredni efekt cytotoksyczny hipertermii został szeroko udokumentowany, w praktyce klinicznej ma on stosunkowo niewielkie, w porównaniu z innymi mechanizmami, znaczenie. Wynika to z faktu, że zjawisko śmierci komórkowej obserwuje się przede wszystkim w temperaturach wyższych niż 43 stopnie Celsjusza, które to, ze względu na rosnące ryzyko skutków ubocznych i trudności techniczne w ich uzyskaniu, właściwie nie są używane w terapii przeciwnowotworowej [2].

Największy wpływ na wyniki leczenia w praktyce klinicznej ma bez wątpienia zdolność hipertermii do poprawy efektywności oddziaływania radio- i chemioterapii na komórki nowotworowe [2, 5]. Synergizm działania radioterapii w połączeniu z wysokimi temperaturami (z przedziału 40,5–43 stopni Celsjusza) opiera się na kilku mechanizmach, wśród których za najważniejszy uznaje się mechanizm hamowania reperacji popromiennych uszkodzeń nici DNA, spowodowany najprawdopodobniej oddziaływaniem ciepła na enzymy naprawcze [2, 5]. Najnowsze badania wskazują również na zdolność wysokich temperatur do indukowania degradacji białek BRCA2, a co się z tym wiąże hamowania naprawczych mechanizmów opartych na rekombinacji homologicznej w przypadku pęknięć dwuniciowych DNA (więcej informacji na ten temat w części hipertermia dzisiaj) [21]. Istotnym mechanizmem jest również zależny od hipertermii wzrost przepływu krwi w zaopatrujących tkanki nowotworowe naczyniach, sprzyjający reoksygenacji guza [2, 5].

Wzrost perfuzji ma również znaczenie w procesie uwrażliwienia zmian nowotworowych na chemioterapeutyki, gdyż umożliwia lepszą kumulację cytostatyków w bezpośrednim sąsiedztwie nowotworów. Co więcej, utrata stabilności błon komórkowych pod wpływem ciepła sprzyja m.in. ułatwionemu przenikaniu leków do wnętrza komórek nowotworowych [2, 5]. Szansę na poprawę precyzji dystrybucji leków w obrębie guza i zwiększenie efektywności ich działania, przy minimalizacji skutków ubocznych, dostrzeżono także w możliwości wykorzystania hipertermii w połączeniu z termowrażliwymi liposomami [1, 5, 22]. W przypadku niektórych cytostatyków, np. mitomycyny C, pochodnych nitrozomocznika czy cisplatyny, wykazano korzystny wpływ hipertermii na przeciwdziałanie oporności lekowej [2, 5]. Nowe badania ujawniły, że kombinacja arseniku sodu i hipertermii stwarza nadzieję na upośledzenie mechanizmów oporności przeciwko cisplatynie w przypadku raka jajnika [23]. Nie tylko zmiany w farmakodynamice odgrywają rolę w poprawie efektywności działania chemioterapii. Wysokie temperatury najprawdopodobniej oddziałują również na farmakokinetykę podawanych leków, chociażby przez wpływ na ich nerkowy i wątrobowy metabolizm czy wydalanie [2]. Jakkolwiek większość cytostatyków w skojarzeniu z hipertermią wykazuje po-

prawę skuteczności działania, istnieją jednak preparaty, w przypadku których nie tylko nie obserwuje się efektu synergizmu (winblastyna czy winkrystyna), ale wręcz spadek efektywności terapii (etopozyd — niestabilność leku w wyższych temperaturach w badaniach *in vitro*) [5].

Jak wspomniano powyżej, jednym z mechanizmów hipertermii odpowiedzialnych za uwrażliwienie zmian nowotworowych na radio- i chemioterapię jest wzrost przepływu krwi w naczyniach krwionośnych [2, 5]. W przypadku temperatur powyżej 42 stopni Celsjusza (w badaniach *in vitro*) obserwuje się jednak sytuację odwrotną, polegającą na uszkodzeniu naczyń guza (przy zachowanych naczyniach zdrowych tkanek) oraz obniżeniu perfuzji. Powodem tego może być m.in. obrzęk endotelium oraz rozwój mikrozakrzepów związany z aktywacją hemostazy pod wpływem hipertermii. Nie bez znaczenia zdaje się być również zjawisko „podkradania” oparte na reaktywnej hiperemii prawidłowo unaczynionych (z zachowaną zdolnością do termoregulacji) tkanek otaczających guz [2]. Naukowcy dostrzegli szansę wykorzystania tej zależności w praktyce klinicznej przez kojarzenie hipertermii z lekami antyangiogennymi, np. kombretastatyną [5].

Bez wątpienia wysokie temperatury działają także wielokierunkowo na różne mechanizmy odpowiedzi immunologicznej. W niektórych badaniach wykazano zwiększoną proliferację i aktywność komórek NK (*natural killer*) oraz sekrecję selektyn pod wpływem hipertermii (w temperaturze poniżej 41 stopni Celsjusza, wyższe temperatury upośledzały funkcję komórek NK) [2]. Hipertermia zdaje się również działać aktywująco na komórki dendrytyczne (więcej informacji na ten temat w części hipertermia dzisiaj) [24, 25]. Wielkim zainteresowaniem naukowców cieszy się od lat wpływ hipertermii na indukcję białek szoku cieplnego, zwłaszcza HSP 70 (*heat shock protein*) i ich rola w inicjowaniu ataku immunologicznego przeciwko komórkom nowotworowym [2, 26]. Zwrócenie uwagi na immunogenne właściwości białek szoku cieplnego nastąpiło wraz z obserwacjami, że w przeprowadzonych badaniach leczenie skojarzone z wykorzystaniem radio- lub chemioterapii oraz hipertermii nie tylko pozwalało na lepszą kontrolę lokalnej wznowy choroby nowotworowej, ale co więcej — zmniejszało odsetek przerzutów odległych u pacjentów m.in. z czerniakiem czy rakiem szyjki macicy [26]. Jak się okazało, HSP odgrywają w organizmie człowieka podwójną rolę — z jednej strony w zdrowych tkankach jako białka „opiekunów” (*chaperon*) pomagają w prawidłowym fałdowaniu się nowo powstałych białek i uzyskaniu przez nie prawidłowej konformacji, z drugiej strony uwolnione z wnętrza komórki działają jako sygnalizatory indukujące odpowiedź immunologiczną. Translokacja do środowiska zewnątrzkomórkowego następuje zazwyczaj w odpowiedzi na stres, np. wysokie temperatury (m.in. w mechanizmie nekrozy). Uwolnione

z wnętrza komórek nowotworowych kompleksy białek szoku cieplnego z białkami wewnątrzkomórkowymi guza ulegają przechwyceniu przez komórki dendrytyczne i następnie prezentacji limfocytom T z udziałem MHC klasy I (*major histocompatibility complex*), zapoczątkowując tym samym antygenozależną odpowiedź układu immunologicznego. Główną rolę HSP upatruje się przede wszystkim w zwiększaniu efektywności wychwytu i prezentacji połączonych z nimi białek przez komórki dendrytyczne. W niektórych badaniach postuluje się również dodatkowo możliwość indukcji przez wysokie temperatury ekspresji HSP na powierzchni komórek nowotworowych i związaną z tym aktywację komórek NK, doprowadzającą do lizy tak zmienionych komórek [2, 26]. Jednocześnie białka szoku cieplnego nie pozostają bez wpływu na zjawisko termotolerancji (więcej informacji poniżej) [1, 2]. W świetle wyników najnowszych badań, według których hipoksyczne mikrośrodowisko guza może wpływać negatywnie na aktywność komórek układu immunologicznego (m.in. przez upośledzenie dojrzewania komórek dendrytycznych i produkcji cytokin) i ułatwiać jego ucieczkę przed odpowiedzią immunologiczną organizmu, wydaje się, że wysokie temperatury wpływają immunomodulująco również poprzez zwiększenie perfuzji i reoksygenację zmiany nowotworowej [20]. Odkrycie to, obok wielu innych, zdaje się potwierdzać zasadność łączenia immunoterapii z hipertermią.

Omawiając biologiczno-molekularne podstawy działania hipertermii, nie należy zapomnieć o wpływie ciepła na ekspresję niektórych genów. Dobrym przykładem są tu wspomniane powyżej białka szoku cieplnego, w tym zwłaszcza HSP 70. Jak wykazały badania, wysokie temperatury wielokrotnie zwiększają ekspresję tych białek. Otworzyło to naukowcom drogę do doświadczeń nad wykorzystaniem hipertermii jako aktywatora dla terapii genowych, także tych związanych z leczeniem onkologicznym. Przez połączenie promotora genu kodującego HSP 70 z innym, pożądanym w terapii przeciwnowotworowej genem (np. genem kodującym TNF α czy interleukinę 12) zyskano możliwość tworzenia chimer genowych o aktywowanej wysokimi temperaturami ekspresji. Wprowadzenie za pomocą wektorów wirusowych tak zmienionych genów do komórek nowotworowych i następne podwyższenie temperatury guza powoduje zauważalny wzrost syntezy mających potencjał przeciwnowotworowy cytokin. Co ważne, ograniczenie ich ekspresji do obszaru zmiany nowotworowej skutecznie zapobiega niepożądanym efektom ogólnoustrojowym. W przeprowadzonych badaniach z wykorzystaniem genów HSP 70 i interleukiny 12 udało się doprowadzić do spowolnienia wzrostu masy guza na modelach zwierzęcych [5, 27].

Zdolność hipertermii do indukowania apoptozy i wywoływania efektów cytotoksycznych wpłynęła na wykształcenie przez organizm obronnych mechanizmów termotolerancji. To ważne, lecz niestety niepożądane

Tabela 2. Biologiczne mechanizmy działania hipertermii [2, 5, 16, 20, 21, 24–27]

Table 2. Various biological mechanisms of hyperthermia [2, 5, 16, 20, 21, 24–27]

Hipertermia				
Efekt cytotoksyczny	Radio-sensytyzacja	Chemo-sensytyzacja	Układ immunologiczny	Ekspresja genów
Denaturacja białek	Hamowanie naprawy	Wzrost perfuzji tkanek	Aktywacja	Aktywacja
Upośledzenie funkcji cytoskieletu	popromiennych	nowotworowych — lepsza	komórek układu	promotora
Uszkodzenie błon komórkowych	uszkodzeń nici DNA (degradacja BRCA2,	dystrybucja cytostatyków	immunologicznego	genów białek
	upośledzenie działania	Zwiększona przepuszczalność	Indukcja białek	szoku cieplnego
Aktywacja prokaspazy 2 — apoptoza	enzymów (naprawczych)	błón komórkowych — ułatwione przenikanie leków do komórek nowotworowych	szoku cieplnego	
	Wzrost perfuzji tkanek nowotworowych	Przeciwdziałanie oporności lekowej		
	— reoksygenacja guza	Uszkodzenie naczyń guza (> 42 stopni Celsjusza)		
		— w skojarzeniu z leczeniem antyangiogennym		

w terapii zjawisko skutkuje utratą wrażliwości komórek na niszczące właściwości wysokich temperatur. Za proces ten odpowiadają najprawdopodobniej m.in. zachodzące pod wpływem narażenia na ciepło zmiany w komórkowym metabolizmie, areszt komórek w fazie G2 cyklu czy indukcja HSP, pełniących nie tylko immunostymulującą, lecz również ochronną funkcję (przez hamowanie denaturacji ważnych życiowo białek) [1, 2]. Termotolerancji często towarzyszy lekooporność [2]. W opozycji do powszechnej opinii o szkodliwości wyżej wspomnianego zjawiska stoją natomiast nowe wyniki przedstawione przez amerykańskich badaczy. Przeprowadzone przez nich doświadczenia wskazują, że główną rolę w mechanizmie indukowania przejściowej termotolerancji odgrywają zachodzące w guzie zmiany naczyniowe, polegające m.in. na zmniejszeniu gęstości występujących na terenie nowotworu nieprawidłowych mikronaczyń oraz na ich przebudowie w postaci zwiększenia ilości pericytów w ścianie naczyniowej. Choć z jednej strony przemiany te wzmagają termotolerancję, przyczyniając się do skuteczniejszego odprowadzania ciepła z rejonu guza, z drugiej strony wpływają pozytywnie na reoksygenację nowotworowego obszaru, a co się z tym wiąże — poprawę efektywności radioterapii i zwiększenie skuteczności napromieniania. Wydaje się, że uzyskane przez naukowców potwierdzenie jednoczesnej przebudowy naczyniowej, wzrostu natlenowania nowotworowych tkanek i spowolnienia wzrostu guza na modelach mysich dowodzi istnienia pozytywnego wpływu zjawiska termotolerancji na wyniki leczenia w przypadku terapii skojarzonej z radioterapią [19].

Najważniejsze biologiczno-molekularne mechanizmy działania hipertermii zestawiono w tabeli 2 [2, 5, 16, 20, 21, 24–27].

Hipertermia w zastosowaniu klinicznym

W praktyce klinicznej hipertermia znajduje zastosowanie jako terapia wspomagająca leczenie napromienianiem i cytostatykami. Coraz częściej zwraca się także uwagę na możliwość jej wykorzystania w skojarzeniu z immunoterapią czy terapią genową [2, 3, 5, 20, 21, 26, 27]. W ocenie efektywności leczenia radio- lub chemioterapią w połączeniu z wysokimi temperaturami stosuje się bardzo często współczynnik wzmocnienia cieplnego (TER, *thermal enhancement ratio*). Odzwierciedla on, ile razy hipertermia zwiększa efekt biologicznego działania promieniowania jonizującego lub chemioterapii. Oblicza się go jako iloraz dawki promieniowania lub leku wywołującej określony efekt w normalnej temperaturze do dawki promieniowania lub leku potrzebnej do wywołania tego samego skutku biologicznego w podwyższonej temperaturze. Wartość TER zależy od wielu czynników, jest różna dla poszczególnych temperatur i czasów ekspozycji czy rodzaju zastosowanego chemioterapeutyku. W przypadku radioterapii TER osiąga najczęściej wartości z przedziału 1,2–5,0. W przypadku chemioterapii — w grupie cytostatyków takich jak analogi platyny, nitrozomocznik i leki alkilujące zawiera się w przedziale 1,2–10,0. Innym sposobem na monitorowanie skuteczności leczenia skojarzonego jest porównywanie odsetków całkowitych odpowiedzi (CRR, *complete response rate*). Przeciętny wzrost CRR w przypadku terapii łączonej, w porównaniu z samą radioterapią, wynosi 36%. Wyniki uzyskane dla chemioterapii i hipertermii, chociaż mniej jednoznaczne, zdają się również obiecujące [5]. Pozytywne rezultaty stosowania wysokich temperatur osiąga się w wielu sytuacjach klinicznych — zarówno

w przypadku terapii neoadjuwantowej (np. nieresekcyjnego guza odbytnicy w leczeniu przedoperacyjnym), jak i leczenia paliatywnego (np. przerzutów raka do skóry i węzłów chłonnych) [28, 29]. Dotychczasowe badania nad hipertermią pokazały, że wysokie temperatury, w zależności od rodzaju nowotworu i zastosowanego schematu leczenia, mogą przyczynić się do zmniejszenia odsetka wznów lokalnych i przerzutów odległych, spowolnienia albo zahamowania wzrostu masy guza, zmniejszenia wymiarów lub całkowitej regresji zmian czy w końcu poprawy odsetka całkowitych przeżyć [3, 5, 26–32]. Warto zwrócić uwagę na szczególnie korzystny wynik uzyskany w zaawansowanych rakach szyjki macicy, w przypadku których w przeprowadzonych próbach klinicznych odsetek 3-letnich przeżyć po dodaniu do radioterapii zabiegów hipertermii wzrósł średnio z 27% do 51% ($p = 0,009$) [3, 5, 22].

W przeprowadzonych niedawno badaniach drugiej fazy nad skutecznością hipertermii regionalnej w połączeniu z chemioterapią w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuc wśród pacjentów poddanych leczeniu skojarzonemu w porównaniu z chorymi leczonymi jedynie gemcytabiną i cisplatyną zaobserwowano statystycznie znamienne, wyższy odsetek chorych z istotną poprawą jakości życia (rozumianą m.in. jako zmniejszenie codziennej stosowanej dawki analgetyków przynajmniej o 50%, wzrost masy ciała przynajmniej o 7%). Nie stwierdzono natomiast istotnych różnic w odsetkach odpowiedzi całkowitych i częściowych między obiema grupami chorych [33]. Ze względu na precyzyjny monitoring osiąganych we wnętrzu zmiany temperatur i zastosowaniu odpowiednich parametrów przeliczeniowych, umożliwiających dokładne oszacowanie użytej dawki energii cieplnej, na uwagę zasługuje również doświadczenie amerykańskich naukowców, w którym porównywano efektywność hipertermii w połączeniu z radioterapią w terapii guzów powierzchownych (położonych nie głębiej niż 3 cm) piersi, głowy i szyi, skóry, a także czerniaków. Uzyskano bardzo dobre wyniki w zakresie odsetków odpowiedzi całkowitych, bez istotnego wpływu na odsetek całkowitych przeżyć [34].

Nie należy jednak zapominać, iż liczba dotychczas przeprowadzonych, prawidłowych metodologicznie badań III fazy nad zastosowaniem hipertermii w leczeniu onkologicznym jest mocno ograniczona. Stąd potrzeba dalszych doświadczeń, przeprowadzonych z wykorzystaniem wiarygodnego materiału i z losowym doбором chorych w celu pełnej i jednoznacznej oceny efektywności i przydatności tej metody. Do nowotworów najintensywniej badanych pod kątem możliwości wykorzystania hipertermii w ich skutecznej terapii należą: raki oskrzeli, jajnika, okrężnicy, trzustki, wątroby, chłoniaki ziarnicze i niezziarnicze, międzybłoniaki, nowotwory germinalne, rak piersi, nowotwory głowy i szyi, nowotwory

miednicy mniejszej, w tym rak szyjki macicy, pęcherza moczowego, odbytnicy, rak przełyku, czerniak, nowotwory mózgu, zwłaszcza glejak wielopostaciowy, czy mięsaki tkanek miękkich [1, 3, 4]. Lista potencjalnych zastosowań hipertermii wydłuża się wraz z rozwojem nowych technik nagrzewania i monitoringu dotychczas trudno dostępnych dla tej terapii obszarów ludzkiego ciała (przykładem może być okolica nadbrzusza) [3].

Czy terapia z wykorzystaniem hipertermii niesie za sobą ryzyko skutków ubocznych?

Większość zdrowych tkanek, dzięki działającym prawidłowo w ich obrębie mechanizmom odprowadzania ciepła, nie ulega uszkodzeniu pod wpływem hipertermii, o ile temperatura nie przekracza progu tolerancji. Jak wykazały badania, temperatura graniczna, która nie doprowadza do zniszczenia normalnych tkanek, wynosi 44 stopnie Celsjusza, z czasem ekspozycji około 1 godziny [5, 8]. Jednak podczas zabiegów hipertermii, w tym zwłaszcza hipertermii śródtkankowej czy dojamowej, ze względów technicznych często nie udaje się utrzymać jednakowej temperatury we wszystkich punktach nagrzewanego obszaru, co może skutkować przekroczeniem progu tolerancji w niektórych regionach [3]. Nie należy także zapominać o indywidualnej wrażliwości tkanek na ciepło (np. tkanka mózgowa wykazuje niższy próg) [5, 6]. Co więcej, część pacjentów z powodu upośledzonego unerwienia danego miejsca (choćby w związku z wcześniejszą operacją) może nie odczuwać swego sygnału bezpieczeństwa, jakim jest ból. Stąd też, pomimo zachowywanych środków ostrożności, podczas zabiegów hipertermii mogą pojawić się oparzenia. W przypadku hipertermii powierzchownej są to oparzenia skóry, leczone zachowawczo. Hipertermia zmian głęboko umiejscowionych powoduje zazwyczaj oparzenia w obrębie tkanki podskórnej lub mięśniowej, gdzie kumuluje się ciepło. Zbyt wysokie temperatury w obrębie tkanki tłuszczowej czy mięśni nie skutkują odczuciem bólu, powodując jedynie wrażenie ucisku, które może nie zostać zgłoszone przez pacjenta [5].

Najwięcej działań niepożądanych, w tym potencjalnie niebezpiecznych, niesie za sobą hipertermia ogólnoustrojowa. Poza temperaturą duże znaczenie ma ogólny stan pacjenta czy zastosowane znieczulenie ogólne [3, 5]. Do występujących skutków ubocznych, poza oparzeniami, zaliczyć można biegunkę, nudności i wymioty oraz poważniejsze: zaburzenia pracy serca, zmiany w układzie krzepnięcia z następową trombocytopenią czy rozsianym wykrzepianiem wewnątrznaczyniowym, zwiększoną przepuszczalność śródbłonna [3, 6].

Na podstawie przeprowadzonych badań stwierdzono, że hipertermia nie zwiększa toksyczności radio-

terapii. W przypadku chemioterapii wyniki nie są tak jednoznaczne. Zwiększenie toksyczności cytostatyku pod wpływem hipertermii zależy przede wszystkim od tego, jaka temperatura panuje w tkankach organu szczególnie wrażliwego na dany lek, np. serca w przypadku dokso-rubicyny czy nerek w przypadku cisplatyny [5]. Stąd też wydaje się, że w odniesieniu do chemioterapii właściwy monitoring temperatury i dobór odpowiedniej metody hipertermii ma szczególne znaczenie.

Hipertermia dzisiaj

O efektywności zabiegów hipertermii decyduje przede wszystkim możliwość uzyskania odpowiednio wysokich temperatur o jak najbardziej homogennym rozkładzie w okolicy guza, jak również ich precyzyjny monitoring zarówno w samej zmianie nowotworowej, jak i w sąsiadujących zdrowych tkankach. Elementy te pozwalają na zwiększenie skuteczności terapeutycznej przy jednoczesnym zminimalizowaniu towarzyszących skutków ubocznych (omówione powyżej) [3, 8]. Naukowcy od kilku lat prowadzą badania nad nową metodą hipertermii, która pozwoliłaby na precyzyjną i nieinwazyjną aplikację ciepła do zmienionych nowotworowo tkanek. Opiera się ona na wykorzystywanej już wcześniej w medycynie nanotechnologii. Nanotechnologia to ogólna nazwa całego zestawu technik i sposobów tworzenia rozmaitych struktur o rozmiarach nanometrycznych, czyli na poziomie pojedynczych atomów i cząsteczek. W onkologii zainteresowanie nanocząsteczkami pojawiło się m.in. wraz z ideą użycia ich jako potencjalnych nośników cytostatycznych leków i terapeutycznych genów. Podjęto także próby wykorzystania nanocząsteczek do usprawnienia diagnostyki nowotworów za pomocą MRI czy pozytonowej tomografii emisyjnej (PET, *positron emission tomography*) [16]. Wybiórcze gromadzenie się nanocząsteczek na obszarze nowotworowym możliwe jest dzięki ich połączeniu z nowotworowo specyficznymi przeciwciałami i innymi molekułami, a także dzięki odmiennym właściwościom nowotworowych naczyń (większa przepuszczalność skutkuje efektem retencji) [16–18].

W przypadku hipertermii nanotechnologia otworzyła drzwi do opracowania mniej inwazyjnej i bardziej precyzyjnej niż dotychczas stosowane terapii. Opiera się ona na wykorzystaniu nacelowanych na komórki nowotworowe nanocząsteczek, które gromadząc się ściśle w otoczeniu guza nowotworowego, doprowadzają do lokalnego wzrostu temperatury, minimalizując tym samym skutki uboczne związane z podgrzewaniem zdrowych tkanek. Dzięki specjalnym właściwościom materiałów użytych do stworzenia nanocząstek możliwe staje się zjawisko konwersji niejonizującego promieniowania elektromagnetycznego w energię cieplną. Do dotychczas stosowanych nanomateriałów zalicza się nanocząsteczki

wykonane ze złota, tlenku żelaza i węglowe nanotuby [16]. W przypadku złotych nanocząstek wykorzystuje się fale z zakresu bliskiej podczerwieni, w normalnych warunkach minimalnie absorbowane przez tkanki. Dzięki nanocząstkom, które skutecznie zwiększają absorpcję energii, możliwe jest podgrzanie regionu zmiany nowotworowej do około 50 stopni Celsjusza i uszkodzenie jej komórek, bez jednoczesnego podniesienia temperatury w obrębie tkanek zdrowych [17]. W przypadku nanocząsteczek wykonanych z tlenku żelaza do indukcji ciepła w obrębie guza używa się zmiennego pola magnetycznego (IHCT, *induction heating cancer therapy*). Badania wykazały, że utrzymanie przez 10 minut temperatury 50 stopni w całej objętości guza zdaje się być warunkiem koniecznym gwarantującym skuteczność IHCT. Udaje się go spełnić w przypadku ognisk nowotworowych przekraczających 10 mm, w odniesieniu do mniejszych zmian (1–5 mm) zadanie staje się jednak dużo trudniejsze ze względu na obserwowaną utratę ciepła przez komórki nowotworowe do ich otoczenia. Aby móc zaradzić tym ograniczeniom, potrzebne są nowe materiały budulcowe nanocząsteczek, o wyższym współczynniku absorpcji promieniowania elektromagnetycznego, a także usprawnienie mechanizmów retencji nanocząstek w otoczeniu guza [18]. Nanotechnologię bada się również pod kątem możliwości użycia jej do usprawnienia technik termabłacji z wykorzystaniem prądu o częstotliwościach radiowych. Węglowe nanotuby i złote nanocząsteczki dzięki dobrej przewodności i wybiórczemu gromadzeniu się w regionie guza zdają się poprawiać efektywność tej metody i jej bezpieczeństwo, precyzyjnie wyznaczając obszar uszkodzenia [17]. Co ważne, eliminując konieczność nakłucia guza w celu wprowadzenia aplikatorów i elektrod, technika ta czyni zabiegi termabłacji mniej inwazyjnymi i bardziej dostępnymi w przypadku zmian o mniejszych niż dotychczas rozmiarach. Wykorzystanie częstotliwości radiowej okazuje się korzystniejsze od bliskiej podczerwieni, która ze względu na ograniczoną penetrację do tkanek nadaje się do terapii jedynie powierzchownie położonych nowotworów [16, 17]. Hipertermia z użyciem nanocząstek wykorzystuje przede wszystkim cytotoksyczne mechanizmy niszczenia komórek nowotworowych, takie jak denaturacja białek czy uszkodzenie błon komórkowych, prowadząc do nieodwracalnej ich śmierci (poprzez nekrozę) [16–18].

Nowych rozwiązań poszukuje się także w zakresie monitoringu temperatur osiąganych podczas zabiegu. Początkowo stosowane aparaty pomiarowe z wprowadzanymi bezpośrednio do guza sondami zostały wyparte przez nieinwazyjne metody pomiaru za pomocą MRI czy sygnału termoakustycznego. W przypadku monitoringu temperatury z użyciem MRI wykorzystuje się fizyczne zjawisko przesunięcia częstotliwości poruszania się protonów w magnetycznym rezonansie jądrowym (PRFS, *proton resonance frequency shift*). Metoda PRFS opiera się na po-

miarze zmian ściśle zależnej od temperatury częstotliwości rezonansowej protonów wody związanej w tkankach. Na podstawie tych zmian częstotliwości wyliczane są w czasie rzeczywistym zmiany temperatury [10, 11]. Idea monitoringu temperatury przy użyciu MRI rozpowszechniła się, skutkując nawet powstaniem systemów hybrydowych, integrujących tomograf rezonansu magnetycznego z zestawem aplikatorów do hipertermii [3, 4].

Pomiar temperatur z wykorzystaniem sygnału termoakustycznego opiera się na zjawisku wzbudzenia fali akustycznej (w mechanizmie ekspansji termoelastycznej) przez zaabsorbowany przez tkanki impuls promieniowania mikrofalowego, podczas gdy wielkość wysyłanego sygnału akustycznego ściśle zależy od temperatury tkanek, będących jego źródłem. Metoda ta pozwala na jednoczesny pomiar temperatur i terapeutyczne podgrzewanie zmienionych nowotworowo obszarów z użyciem tej samej energii promieniowania o częstotliwości mikrofalowej. Dotychczas prowadzone doświadczenia na modelach fantomowych i świeżych tkankach *ex vivo* wykazały dokładność pomiaru sięgającą 0,2 stopnia Celsjusza [35].

Ważnym krokiem naprzód w dziedzinie hipertermii są także nowo opracowane programy symulacyjne, umożliwiające precyzyjne planowanie techniki zabiegów i przewidywanie rozkładu temperatury w zależności od indywidualnej sytuacji każdego pacjenta [1, 11].

Choć poznano już wiele mechanizmów dotyczących biologiczno-molekularnych podstaw działania hipertermii, naukowcy wciąż odkrywają nowe sposoby oddziaływania wysokich temperatur na komórki. Badacze z *Rockefeller University* w Nowym Jorku wykazali, że hipertermia z zakresu temperatur 41–42,5 stopni Celsjusza jest w stanie indukować degradację białka BRCA2, a co się z tym wiąże upośledzać mechanizm naprawy dwuniciowych pęknięć DNA na podstawie rekombinacji homologicznej. Efekt ten uzyskano w odniesieniu do różnych linii komórkowych, m.in. HeLa, U2OS, a co więcej — także w pobranych za pomocą biopsji komórkach raka szyjki macicy. Prawdopodobnie wysokie temperatury aktywują degradację białka BRCA2 z udziałem proteasomów. Odkryty mechanizm oddziaływania hipertermii na poziom BRCA2 może stać się bazą wyjściową do opracowania nowych metod leczenia, opartych na lokalnym upośledzeniu naprawy DNA. Korzyści dostrzeżono chociażby w możliwości kojarzenia wysokich temperatur z terapią PARP-1 (*poly[ADP-ribose] polymerase-1 inhibitor*). Komórki nowotworowe, pozbawione skutecznych mechanizmów rekombinacji homologicznej, stają się wyraźnie wrażliwsze na działanie tych inhibitorów. Osiągnięto już pierwsze zachęcające rezultaty na modelach zwierzęcych [21].

Nie ustają wysiłki naukowców w odkrywaniu potencjalnych możliwości wykorzystania hipertermii w terapii łączonej z immunoterapią i terapią genową. W przypad-

ku terapii genowej główny nurt badań wciąż skupia się wokół znanego już przeszło 10 lat mechanizmu aktywacji promotora genu HSP 70 pod wpływem wysokich temperatur. Na podstawie tej wiedzy tworzy się coraz to nowe chimery genowe, w których promotor genu HSP 70 łączony jest z innym genem, którego produkt prezentuje możliwości do wykorzystania potencjału przeciwnowotworowy [5, 27]. W ostatnich doświadczeniach podjęto próbę skojarzenia promotora genu HSP z genem podjednostki katalizacyjnej A toksyny błoniczej. Wszczepienie takiej chimery do komórek nowotworowych raka trzustki doprowadziło do zatrzymania wzrostu guza [36]. Dostrzeżono również możliwość wykorzystania hipertermii w zwiększaniu skuteczności immunoterapii z udziałem komórek dendrytycznych. W nowych badaniach przeprowadzonych przez niemiecki zespół naukowców Uniwersyteckiego Szpitala w Erlangen wykazano, że komórki dendrytyczne, inkubowane w temperaturze 40 stopni Celsjusza prezentują przejściowy wzrost ekspresji molekuł kostymulujących, takich jak CD 80, 83, 86 (*cluster of differentiation*), a także TNF α . Co więcej, komórki te, aktywowane antygenem Melan A, znacznie skuteczniej pobudzają dojrzewanie naiwnych limfocytów T CD 8 *in vitro* w porównaniu z komórkami niepoddanymi działaniu ciepła [24]. W japońskich badaniach podjęto próbę optymalizacji schematów terapii z wykorzystaniem hipertermii i immunoterapii, opierającej się na komórkach dendrytycznych. Dopiero zastosowanie odpowiednio dobranych temperatur skutkowało wyraźnym spowolnieniem wzrostu raka kolczystokomórkowego skóry na modelach zwierzęcych [25].

Jakkolwiek efektywność terapii skojarzonych z wykorzystaniem radio- lub chemioterapii i hipertermii została dość dobrze udokumentowana, wciąż prowadzone są próby kliniczne, mające na celu potwierdzenie pozytywnych efektów łączenia powyższych metod, jak również ustalenie najlepszych strategii terapeutycznych, indywidualnych dla każdego rodzaju nowotworu. Zainteresowaniem cieszy się również możliwość jednoczesnego wykorzystania wszystkich trzech metod leczenia. Włoscy badacze przeprowadzili badanie w grupie 76 pacjentów z miejscowo zaawansowanym gruczolakorakiem odbytnicy, w którym wykazano potencjalne bezpieczeństwo i skuteczność stosowania hipertermii jako metody pomocniczej do neoadjuwantowej chemioradioterapii. Połączenie to wpłynęło korzystnie na odsetek całkowitych odpowiedzi patologicznych (pCR, *pathologic complete response*), które zaobserwowano u 23,6% pacjentów, przy czym wynik ten porównano z rezultatami innych doświadczeń, bez użycia hipertermii, w których pCR osiągnięto w odsetku mieszczącym się w zakresie 13–37%, w zależności od użytego schematu chemio- i radioterapii. Potrzebne są jednak dalsze doświadczenia kliniczne potwierdzające długoterminowe korzyści takiej terapii [28].

Przyszłość hipertermii

Choć dotychczas przeprowadzone doświadczenia kliniczne dają pewną nadzieję, że hipertermia może okazać się przydatna w leczeniu skojarzonym z radio- i chemioterapią, potrzeba jednak jeszcze wielu dobrze kontrolowanych, randomizowanych badań klinicznych z długim okresem obserwacji w celu udowodnienia przydatności tej metody oraz opracowania najbardziej optymalnych dla poszczególnych typów nowotworów schematów terapeutycznych. Na odpowiedź czeka także wiele pytań dotyczących biologicznych podstaw oddziaływania hipertermii na komórki i tkanki nowotworowe czy metabolizm ustroju. Wydaje się to szczególnie ważne w odniesieniu do jej wpływu na farmakokinetykę cytostatyków. Aby prowadzić skuteczną i niezwiększającą ryzyka skutków ubocznych terapię skojarzoną, wymagana jest szczególna ostrożność i duża wiedza na temat procesów warunkujących obserwowany w niektórych wypadkach wzrost toksyczności leków podczas zabiegów hipertermii [5]. Ważne jest również przezwycięzenie szeregu trudności technicznych w zakresie dokładnego monitoringu temperatur i precyzyjnej aplikacji ciepła, bez niepotrzebnego narażania zdrowych tkanek na szkodliwe czynniki. Stosunkowo nowe metody terapeutyczne coraz chętniej kojarzone z hipertermią, takie jak immunoterapia czy terapia genowa, wciąż czekają na odkrycie drzemiącego w nich potencjału terapeutycznego. Wysokie temperatury, przez zdolność do indukcji genów i aktywacji komórek układu immunologicznego, mogą okazać się w przyszłości pomocne w procesie zwiększania ich efektywności.

Podsumowanie

W onkologii hipertermia rozumiana jest jako planowa, kontrolowana technika nagrzewania zmian nowotworowych w celu zniszczenia ich komórek bądź zahamowania ich wzrostu. W praktyce klinicznej największe znaczenie może mieć w przyszłości prawdopodobna zdolność hipertermii do poprawy efektywności działania radio- i chemioterapii, opierająca się na różnych mechanizmach biologiczno-molekularnych. Naukowcy dostrzegli również nadzieję w łączeniu hipertermii z nowymi metodami terapeutycznymi, takimi jak immunoterapia i terapia genowa. Zabiegi hipertermii są stosunkowo bezpieczne, niosą za sobą niewielkie ryzyko poważnych skutków ubocznych. Aby hipertermia na stałe weszła do schematów terapeutycznych leczenia onkologicznego, wciąż potrzeba jednak dalszych doświadczeń, m.in. w celu opracowania precyzyjniejszych niż dotychczas technik monitoringu temperatur i sposobów nagrzewania tkanek. Możliwość rozpowszechnienia się tej metody wciąż jest bowiem limitowana ograniczoną

liczbą przeprowadzonych dotychczas, prawidłowych metodologicznie, opartych na wiarygodnym materiale badań fazy III z losowym doбором chorych. Wydaje się, że nowe badania i ich wyniki są niezbędne do znalezienia odpowiedzi na pytanie, czy ciesząca się coraz większym zainteresowaniem naukowców metoda hipertermii stanie się w przyszłości ważnym elementem terapii wielu nowotworów.

Piśmiennictwo

1. Palazzi M., Maluta S., Dall'Oglio S., Romano M. The role of hyperthermia in the battle against cancer. *Tumori* 2010; 96: 902–910.
2. Hildebrandt B., Wust P., Ahlers O. i wsp. The cellular and molecular basis of hyperthermia. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2002; 43: 33–56.
3. Wust P., Hildebrandt B., Sreenivasa G., Gellermann J., Felix R., Schlag P.M. Hyperthermia in combined treatment of cancer. *Lancet Oncology* 2002; 3: 487–497.
4. Strona internetowa European Society for Hyperthermic Oncology (ESHO) www.esho.info. 27.08.2011.
5. Van der Zee J. Heating the patient: a promising approach? *Annals of Oncology* 2002; 13: 1173–1184.
6. Strona internetowa American Cancer Society www.cancer.org. 04.09.2011.
7. Tsung K., Norton J.A. Lessons from Coley's Toxin. *Surgical Oncology* 2006; 15: 25–28.
8. Strona internetowa National Cancer Institute, Bethesda, Maryland, U.S.A www.cancer.gov. 07.09.2011.
9. Kapp K.S., Kapp D.S., Stueckelschweiger G., Berger A., Geyer E. Interstitial hyperthermia and high dose rate brachytherapy in the treatment of anal cancer: a phase I/II study. *International Journal of Radiation Oncology/Biology/Physics* 1994; 28: 189–199.
10. Wyatt C., Soher B., Maccarini P., Charles C., Stauffer P., MacFall J. Hyperthermia MRI temperature measurement: evaluation of measurement stabilization strategies for extremity and breast tumors. *International Journal of Hyperthermia* 2009; 25: 422–433.
11. Li Z., Vogel M., Maccarini P. i wsp. Improved hyperthermia treatment control using SAR/Temperature Simulation and PRFS Magnetic Resonance Thermal Imaging. *International Journal of Hyperthermia* 2011; 27: 86–99.
12. Hoekstra H.J., van Ginkel R.J. Hyperthermic isolated limb perfusion in the management of extremity sarcoma. *Current Opinion in Oncology* 2003; 15: 300–303.
13. Bonvalot S., Rimareix F., Causeret S. i wsp. Hyperthermic isolated limb perfusion in locally advanced soft tissue sarcoma and progressive desmoid — type fibromatosis with TNF 1 mg and melphalan (T1-M HILP is safe and efficient. *Annals of Surgical Oncology* 2009; 16: 3350–3357.
14. Deroose J.P., Eggermont A.M., van Geel A.N., de Wilt J.H., Burger J.W., Verhoef C. 20 Years experience of TNF-based isolated limb perfusion for in-transit melanoma metastases: TNF dose matters. *Annals of Surgical Oncology* 2011; DOI 10.1245/s10434-011-2030-7.
15. Ba M.C., Cui S.Z., Lin S.Q. i wsp. Chemotherapy with laparoscopy — assisted continuous circulatory hyperthermic intraperitoneal perfusion for malignant ascites. *World Journal of Gastroenterology* 2010; 16: 1901–1907.
16. Cherukuri P., Glazer E., Curley S. Targeted hyperthermia using metal nanoparticles. *Advanced Drug Delivery Reviews* 2010; 62: 339–345.
17. Day E., Morton J., West J. Nanoparticles for thermal cancer therapy. *Journal of Biomechanical Engineering* 2009; 131: 074001-1–74001-5.
18. Yamada K., Oda T., Hashimoto S. i wsp. Minimally required heat doses for various tumour sizes in induction heating cancer therapy determined by computer simulation using experimental data. *International Journal of Hyperthermia* 2010; 26: 465–474.
19. Dings R.P., Loren M.L., Zhang Y. i wsp. Tumour thermotolerance, a physiological phenomenon involving vessel normalisation. *International Journal of Hyperthermia* 2011; 27: 42–52.
20. Lee C.T., Mace T., Repasky E. Hypoxia-driven immunosuppression: a new reason to use thermal therapy in the treatment of cancer? *International Journal of Hyperthermia* 2010; 26: 232–246.

21. Krawczyk P., Eppink B., Essers J. i wsp. Mild hyperthermia inhibits homologous recombination, induces BRCA2 degradation and sensitizes cancer cells to poly (ADP-ribose) polymerase-1 inhibition. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2011; 108: 9851–9856.
22. van der Zee J., González D., van Rhoon G.S., van Dijk J.D., van Putten W.L., Hart A.A. Comparison of radiotherapy alone with radiotherapy plus hyperthermia in locally advanced pelvic tumours: a prospective, randomised, multicentre trial. *Dutch Deep Hyperthermia Group. Lancet* 2000; 355: 1119–1125.
23. Muenyi C., States V., Masters J., Fan T., Helm W., States J.C. Sodium arsenite and hyperthermia modulate cisplatin-DNA damage responses and enhance platinum accumulation in murine metastatic ovarian cancer xenograft after hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC). *Journal of Ovarian Research* 2011; 4: 9.
24. Knippertz I., Stein M.F., Schaft N. i wsp. **Mild hyperthermia enhances human monocyte-derived dendritic cell functions and offers potential for applications in vaccination strategies.** *International Journal of Hyperthermia* 2011; 27: 591–603.
25. Matsumoto K., Yamamoto N., Hagiwara S. i wsp. Optimization of hyperthermia and dendritic cell immunotherapy for squamous cell carcinoma. *Oncology Reports* 2011; 25: 1525–1532.
26. Joelsch A., Elmer K., Bendz H., Issels R.D., Noessner E. HSP70, a messenger from hyperthermia for the immune system. *European Journal of Cell Biology* 2011; DOI: 10.1016/j.ejcb.2011.02.001.
27. Huang Q., Hu J., Lohr F. i wsp. Heat-induced gene expression as a novel targeted cancer gene therapy strategy. *Cancer Research* 2000; 60: 3435.
28. Maluta S., Romano M., Dall'oglio S. i wsp. **Regional hyperthermia added to intensified preoperative chemo-radiation in locally advanced adenocarcinoma of middle and lower rectum.** *International Journal of Hyperthermia* 2010; 26: 108–117.
29. Miszczyk L., Owczarek G. Hipertermia powierzchniowa skojarzona z radioterapią jako leczenie paliatywne przerzutów raka do skóry i węzłów chłonnych. *Współczesna Onkologia* 2006; 10: 57–62.
30. Hua Y., Ma S., Fu Z., Hu Q., Wang L., Piao Y. Intracavity hyperthermia in nasopharyngeal cancer: a phase III clinical study. *International Journal of Hyperthermia* 2011; 27: 180–186.
31. Issels R.D., Lindner L.H., Wust P. i wsp. Regional hyperthermia improves response and survival when combined with systemic chemotherapy in the management of locally advanced, high grade soft tissue sarcomas of the extremities, the body wall and the abdomen: A phase III randomised prospective study. *Journal of Clinical Oncology* 2007; 25: 18S (supl. 20): 10009.
32. Zagar T.M., Oleson J.R., Vujaskovic Z. i wsp. Hyperthermia combined with radiation therapy for superficial breast cancer and chest wall recurrence: A review of the randomised data. *International Journal of Hyperthermia* 2010; 26: 612–617.
33. Shen H., Xiao-Dong L., Chang-Ping W., Yong-Mei Y., Rong-Sheng W., Yong-Qian S. The regimen of gemcitabine and cisplatin combined with radio frequency hyperthermia for advanced non-small cell lung cancer: A phase II study. *International Journal of Hyperthermia* 2011; 27: 27–32.
34. Jones E.L., Oleson J.R., Prosnitz L.R. i wsp. Randomized trial of hyperthermia and radiation of superficial tumors. *Journal of Clinical Oncology* 2005; 23: 3079–3085.
35. Lou C., Xing D. Temperature monitoring utilising thermoacoustic signals during pulsed microwave thermotherapy: a feasibility study. *International Journal of Hyperthermia* 2010; 26: 338–346.
36. Fogar P., Navaglia F., Basso D. i wsp. Heat-induced transcription of diphtheria toxin A or its variants, CRM 176 and CRM 197: implications for pancreatic cancer gene therapy. *Cancer Gene Therapy* 2010; 17: 58–68.