
HIPERTERMIJA V ZDRAVLJENJU MALIGNIH OBOLENJ

Nataša Bizjak

KAZALO

1. UVOD
 - 1.1. DEFINICIJA
 - 1.2. ZGODOVINSKI PREGLED
 - 1.2.1. Zdravilni učinki hipertermije
 - 1.2.2. Hipertermija in rak

2. BIOLOŠKI UČINKI PREGREVANJA
 - 2.1. BIOLOŠKI UČINKI PREGREVANJA NA CELICE
 - 2.1.1. Učinki hipertermije na celične strukture
 - 2.1.2. Učinek kisika, pH in hranilnih snovi na toplotno občutljivost
 - 2.1.3. Vpliv hipertermije na celični ciklus
 - 2.1.4. Učinek temperatur na frakcije preživetih celic
 - 2.1.5. Termotoleranca
 - 2.2. BIOLOŠKI UČINKI PREGREVANJA NA TKIVA
 - 2.2.1. Biološki učinek pregrevanja na zdravo tkivo
 - 2.2.2. Biološki učinek pregrevanja na tumorsko tkivo

Nataša Bizjak, ing. rad., Univerza v Ljubljani, Visoka šola za zdravstvo, Oddelek za radiologijo,
Ljubljana, Poljanska 26 a

-
3. RAZLOGI ZA KOMBINIRANO ZDRAVLJENJE S HIPERTERMIJO IN RADIOTERPIJO
 4. UČINKI KOMBINACIJE HIPERTERMIJE IN RADIOTERAPIJE
 - 4.1. HIPERTERMIJA KOT SAMOSTOJNA METODA
 - 4.2. UČINKI KOMBINACIJE HIPERTERMIJE IN KEMOTERAPIJE
 5. METODE PREGREVANJA V HIPERTERMIJI
 - 5.1. SISTEMSKA HIPERTERMIJA
 - 5.2. LOKALNA HIPERTERMIJA
 - 5.2.1. Radijski valovi
 - 5.2.2. Mikrovalovi
 - 5.2.3. Ultrazvok
 6. TERMOMETRIJA IN TOPLOTNA DOZA
 7. TOPLOTA IN KANCEROGENEZA
 8. PRIKAZ PRIMERA ZDRAVLJENJA Z RADIOTERAPIJO IN HIPERTERMIJO
 9. MESTO RADIOTERAPEVTSKEGA INŽENIRJA PRI TERAPIJI
 10. ZAKLJUČEK

LITERATURA

Delo, ki vam ga predstavljamo, je diplomska naloga kolegice Bizjakove. Za objavo smo se odločili, ker je metoda, ki jo opisuje razmeroma nova, vsaj kar se tiče klinične uporabe pri nas in kot taka zanimiva kot novost pri zdravljenju malignih obolenj.

Veronika Lipovec

1. UVOD

1.1. DEFINICIJA

Izraz hipertermija (HT) v najširšem smislu označuje stanje, ko je telesna temperatura višja od normalne. Lahko se pojavlja kot simptom skupaj s številnimi bolezenskimi stanji in ga v tem smislu enačimo z "vročino". V terapevtskem smislu pa z izrazom "hipertermija" označujemo umetno zviševanje telesne temperature bodisi vsega organizma (sistemska hipertermija) ali le posameznih predelov oz. organov (lokalna hipertermija). Zaradi omenjene dvosmiselnosti se v zadnjem času vse pogosteje na mestu terapevtske hipertermije uveljavlja tudi izraz "termoterapija".

1.2. ZGODOVINSKI PREGLED

1.2.1. Zdravilni učinki hipertermije

Zdravilni učinek so toploti pripisovali že v stari Indiji. Več kot 4000 let stari zapisi v Vedah poleg različnih postopkov občasnega izpiranja telesnih votlin, postenja in razgibalnih vaj, priporočajo tudi vroče obloge celega telesa. Ti postopki so se ohranili do danes kot sestavni del terapije v termalnih zdraviliščih. Dejanski terapevtski učinek zvišanih temperatur pa so do odkritja antibiotikov in antitoksinov uporabljali pri zdravljenju sifilisa in ugrizih strupenih kač.

1.2.2. Hipertermija in rak

Na staroegipčanskih papirusih so odkrili zapise o izžiganju novotvorb. Mnogo kasneje tudi Hipokrat omenja uporabo razbeljenega železa kot zadnje možnosti predvsem pri zdravljenju odprtih in nagnitih malignih obolenj dojk.

Čeprav si danes težko predstavljamo, kaj vse so morale v odsotnosti vsake anestezije pretrpeti takratne bolnice, so se zaradi dejstva, da so se novotvorbe po izžiganju bistveno bolje celile kot po izrezovanju, ti postopki nemalokrat ohranili do poznega srednjega veka. Kasneje pa zapisi o podobnih "mučenjih" izginejo iz medicinske literature.

Več stoletij je moralo miniti, da je leta 1889 ameriški kirurg Coley spet ugotovil, da zvišane temperature pripomorejo k zdravljenju malignomov. Objavil je namreč svoja opažanja, da se je stanje pri bolnikih s sistemsko razširjenim sarkomom ali pljučnim rakom bistveno izboljšalo, če so preboleli infekt pri katerem je telesna temperatura narasla preko 39 °C. Izdelal je celo bakterijski "Coleyev toksin", s katerim je bolnikom povzročal vročino in opisal sorazmerno dobre rezultate svoje terapije. Ker pa je svoje postopke preveč zagovarjal in s tem povzročal zmedo v takratnem znanju, je moral, čeprav slaven kirurg, zapustiti newyorški Memorial Hospital. Kmalu po prvi uporabi rentgenskih žarkov je nemški zdravnik Muller objavil svoja opažanja (1912), da so se tumorji, ki jih je predhodno pregreval, bistveno bolj odzvali na obsevalno terapijo. Kljub temu, da s svojimi publikacijami nista izzvala večjega zanimanja, pa ju danes lahko imenujemo očeta sistemske (Coley) in lokalne (Muller) hipertermije pri zdravljenju malignih obolenj.

Šele spoznanja radiobiologov, ki so se v sedemdesetih letih ob spoznavanju učinkov ionizirajočega sevanja na celice pričeli zanimati tudi za toplotne učinke, pa so privedla do temeljnega razumevanja procesov na celični in tkivni ravni in tako omogočila načrtovano in smiselno uporabo hipertermije v onkologiji.

2. BIOLOŠKI UČINKI PREGREVANJA

2.1. BIOLOŠKI UČINKI PREGREVANJA NA CELICE

V sedemdesetih letih so odkrili, da se tako tumorske kot tudi zdrave celice odzivajo na zvišane temperature s povečano smrtnostjo. Proces se sproži že pri dosti nižjih temperaturah (42° - 45° $^{\circ}\text{C}$), kot pa so tiste, ki naj bi povzročale denaturacijo beljakovin v celicah (48° $^{\circ}\text{C}$).

2.1.1. Učinki hipertermije na celične strukture

Vse raziskave na celičnem nivoju niso mogle dokazati, da bi bile tumorske celice same po sebi bolj občutljive na pregrevanje kot zdrave celice. Dokazali pa so, da so na hipertermijo bolj občutljivi nekateri deli celic. Celično smrt zaradi hipertermije najverjetneje povzroči splet pojavov:

- termična poškodba mitohondrijev,
- termična poškodba celične membrane.

Hipertermija povzroči tudi poškodbe v jedru. Najpomembnejši učinki hipertermije na jedro so:

- poškodbe encima polimeraze,
- zaviranje sinteze DNK in
- pojav kromosomskih aberacij.

Temperature, ki jih uporabljamo v klinični hipertermiji (42° $^{\circ}\text{C}$ - 44° $^{\circ}\text{C}$) nimajo dokazanega direktnega učinka na DNK molekulo. Vendar pa pri kombinaciji hipertermije in radioterapije izkoriščamo posredne učinke pregrevanja na jedrne strukture. Ob sami DNK se namreč nahajajo podporne beljakovine, ki se imenujejo histoni. To so beljakovinske molekule, ki tvorijo oporo vijačnici. Ob DNK polzijo reparatorni encimi, ki skrbijo za popravilo različnih poškodb DNK. Če celice pregrevamo, pride do nabrekanja histonov. Skozi nabrekle proteine pa reparatorni encimi ne morejo delovati. Zato tudi ne morejo popraviti morebitnih poškodb DNK, nastalih z učinkovanjem ionizirajočega sevanja.

2.1.2. Učinek kisika, pH in hranilnih snovi na toplotno občutljivost

Medtem ko je prisotnost kisika odločilnega pomena pri letalnem učinku ionizirajočega sevanja, pa koncentracija kisika za učinke hipertermije ni tako pomembna. Termična poškodba na celicah zato ni nič manj izrazita tudi pri nizkih vsebnostih kisika v celičnem okolju.

Celice, ki so v okolju z nizkim pH, so bolj občutljive na zvišano temperaturo. Celice z nizkim pH so navadno bolj oddaljene od krvnih žil. To so celice, ki se nahajajo v centru tumorja in slabo reagirajo na radioterapijo. Prikazali so, da je citotoksičnost toplote odvisna tudi od vrednosti pH. Vendar pa se celice spremenjenemu pH lahko prilagodijo in niso več tako občutljive na zvišano temperaturo. Čas za prilagoditev je približno 80 do 100 ur.

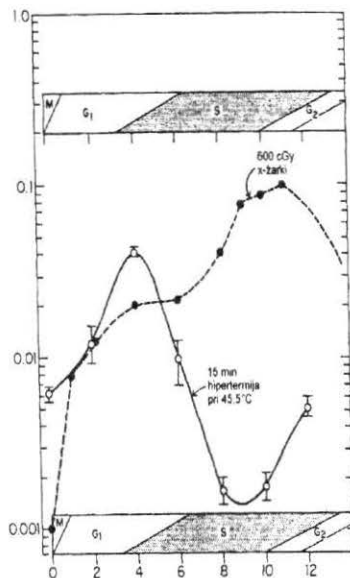
Celice, ki živijo v okolju, kjer primanjkuje hranilnih snovi, so bolj občutljive na toploto, so bolj termosenzibilne. To so prikazali na celičnih kulturah, kjer je občutljivost na toploto progresivno porastla, če celice niso dobile dovolj hranilnih snovi.

2.1.3. Vpliv hipertermije na celični cikelus

Bolj kot faza mitoze, je na hipertermijo občutljiva S-faza (faza sinteze DNK). Pomembno je, da je prav ta faza, oz. njen kasni del po drugi strani izrazito radiorezistentna. Prav pri proučevanju teh pojavov so raziskovalci zaslutili smiselnost hkratne uporabe hipertermije in radioterapije (slika 1).

Na sliki lahko vidimo, da so celice ločeno obsevali ali pregrevali. Z radioterapijo so dosegli visoko smrtnost pri celicah, ki so bile v fazi mitoze ali G-1 fazi. Kasneje, v S-fazi pa postanejo celice zelo radorezistentne. S pregrevanjem pa so dobili ravno obratne rezultate. Celice v mitozu in G-1 fazi so bolj termorezistentne, hkrati pa zelo radiosenzibilne. V fazi S, zlasti v kasni S-fazi, postanejo celice zelo termosenzibilne.

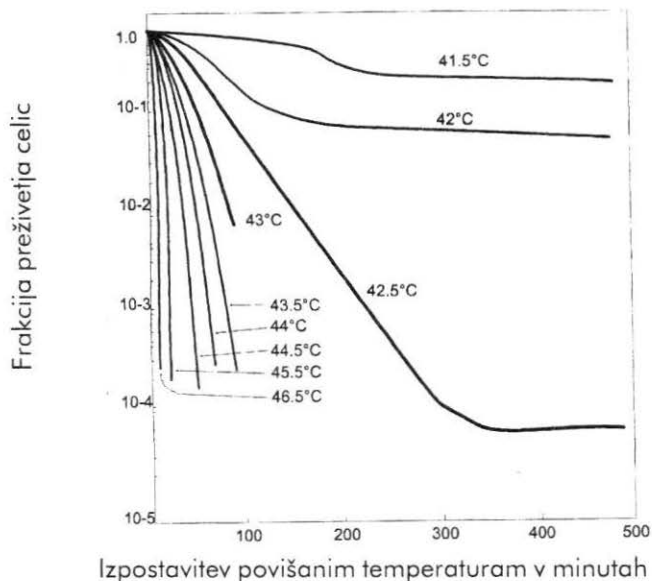
Frakcija
celičnega
preživetja



Ure celičnega ciklusa

Slika 1: Frakcije celičnega preživetja v odvisnosti od časa, ki je potreben za celični cikel.

2.1.4. Učinek temperatur na frakcije preživetih celic



Izpostavitve povišanim temperaturam v minutah

Slika 2: Serija krivulj preživetja celic

Celice so bile izpostavljene različnim temperaturam različno dolgo. Temperature do 42 °C so povzročile nizko smrtnost celic. Pri temperaturah pod 42,5 °C postanejo celice po določenem času odporne na pregrevanje. Pojav imenujemo termotoleranca in ga pri enkratnem ogrevanju s temperaturami nad 42,5 °C ni več opaziti. Obenem je tudi delež preživetih celic, ki so bile ogrevane s temperaturami nad 42,5 °C bistveno manjši.

2.1.5. Termotoleranca

Termotoleranca je pojav, ki nastane po določenem času ogrevanja celic z zvišano temperaturo.

Termotoleranca lahko nastopi:

- spontano, že med pregrevanjem, če predolgo pregrevamo pri nižjih temperaturah (okoli 39 °C do 42 °C), ali pa
- če pregrevamo celice dvakrat zaporedoma pri temperaturi nad 43 °C, časovni presledek pa je krajši od 72 ur.

Odpornost na ponovno pregrevanje spontano preneha po preteku cca 72 ur. Pojav ni popolnoma pojasnjen. Povezujejo ga z odkritjem heat-shock proteinov, ki naj bi celico začasno zaščitili pred termično poškodbo. V klinični praksi je potrebno upoštevati termotoleranco pri frakcionirani hipertermiji. Večinoma v praksi navajajo aplikacijo hipertermije dvakrat tedensko z najmanj 72-urnim presledkom. Z višjimi temperaturami dosežemo večjo termotoleranco, ki tudi kasneje izzveni. Dosežena pa je večja poškodba celic. Pri nižjih temperaturah pa je ravno obratno.

Termotoleranca se pojavi tudi, če iste celice naslednji dan ponovno pregrevamo pri isti temperaturi.

2.2. BIOLOŠKI UČINKI PREGREVANJA NA TKIVA

2.2.1. Biološki učinek pregrevanja na zdravo tkivo

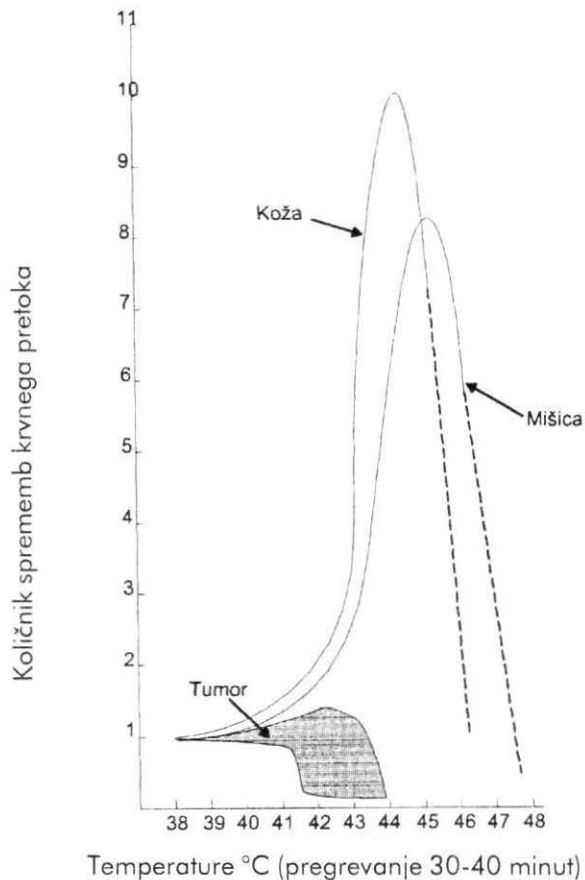
Tkivo je skupek celic, ki se prehranjujejo iz centralne žile.

Pri pregrevanju normalnih tkiv ne pride do velikih poškodb. Normalno tkivo ima normalno razvito ožilje, ki je sposobno, da se širi in krči. Pri pregrevanju se žile v tkivu razširijo, s tem se poveča pretok krvi skozi pregrevano tkivo in na ta način se višek toplote pospešeno odvaja. V zdravem tkivu se pretok krvi lahko poveča tudi do desetkrat, kar je učinkovit mehanizem za ohlajanje tkiva. Ne more pa tak fiziološki mehanizem ohlajanja kompenzirati dovajanja toplote v nedogled in je zato uspešen le pri kratkotrajnih pregrevanjih (cca 1 ura) ter takrat, ko temperature ne presegajo cca 44 °C.

Pri pregrevanju vsega telesa se na začetku, ob porastu temperature v telesu prav tako pospeši pretok krvi. Po daljšem pregrevanju pa že pri temperaturah 40 °C do 41 °C nastopijo okvare toplotnega centra v možganih, kar privede do pregretja vitalnih organov (jetra, srčna mišica, centralni živčni sistem). Če pregrevanja ne prekinemo, nastopi smrt.

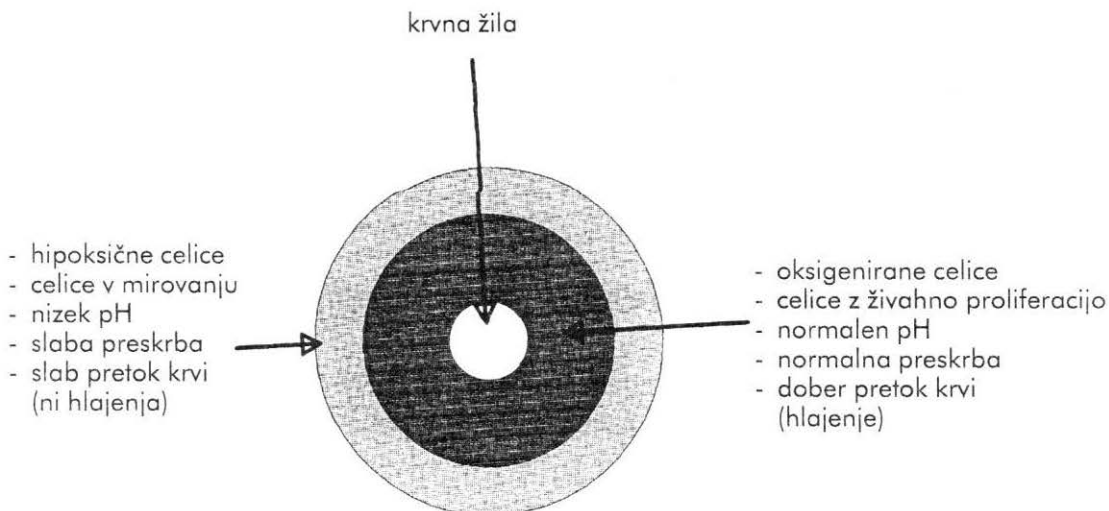
2.2.2. Biološki učinek pregrevanja na tumorsko tkivo

V splošnem ima tumor slabo organizirano in slabo razvito ožilje v primerjavi z normalnim tkivom. Tumorske celice se delijo običajno hitreje od zdravih. Tumorsko ožilje tako hitri rasti ne more slediti. Zato je praviloma tumor slabše prekravljen. Ožilje je pomanjkljivo in nenormalno, tako da ni sposobno take dilatacije kot normalno. Kapaciteta pretoka krvi v tumorju med segrevanjem sicer poraste, vendar pa je hlajenje tumorja slabše kot v normalnem tkivu. Žile se razširijo do neke meje, vendar ne dovolj, da bi tumor dobil dovolj krvi za sprotno ohlajanje. Pretok krvi skozi tumor se ob pregrevanju lahko poveča največ za dvakrat (slika 3).



Slika 3: Sprememba krvnega pretoka skozi zdravo in skozi tumorsko tkivo pri pregrevanju

Tumor je praviloma obdan z okolnim normalnim tkivom. Čeprav obema med pregrevanjem dovajamo enako količino toplote, se zaradi navedenega tumorsko tkivo hitreje in bolj pregreje od zdravega. Zato bo tudi pričakovana termična poškodba v tumorju močnejše izražena. Zdravo tkivo se zaradi boljše cirkulacije bolje ohlaja od tumorskega. Zato tudi cirkulatorni kolaps (pojav, ko se krvni pretok in s tem ohlajanje popolnoma ustavita) nastopi v tumorju že pri bistveno nižjih temperaturah (okoli 44 °C) kot v zdravem tkivu (46 °C do 48 °C).



Slika 4: Termo in radioresistentnost ter termo in radioresistentnost celic v povezavi z lego celic

3. RAZLOGI ZA KOMBINIRANO ZDRAVLJENJE S HIPERTERMIJO IN RADIOTERPIJO

Učinek radioterapije je odvisen od hitrosti in proliferacije tumorskih celic. Celice, ki se hitro delijo, so tiste, v neposredni bližini žilja. Za pospešeno rast in delitev potrebujejo dovolj kisika in hranil. Celice blizu ožilja so zato "radiosenzibilne".

Nasprotno pa so na pregrevanje, kot smo že ugotovili, bolj občutljive celice, ki se občasno delijo. Te so na periferiji tumorja in živijo v okolju z malo kisika in hranil. Te so sicer radiorezistentne, vendar zato bolj termosenzibilne.

Smiselnost kombiniranja radioterapije in hipertermije sloni na dejstvu, da radioresistentne celice lahko uničimo z dodatnim pregrevanjem

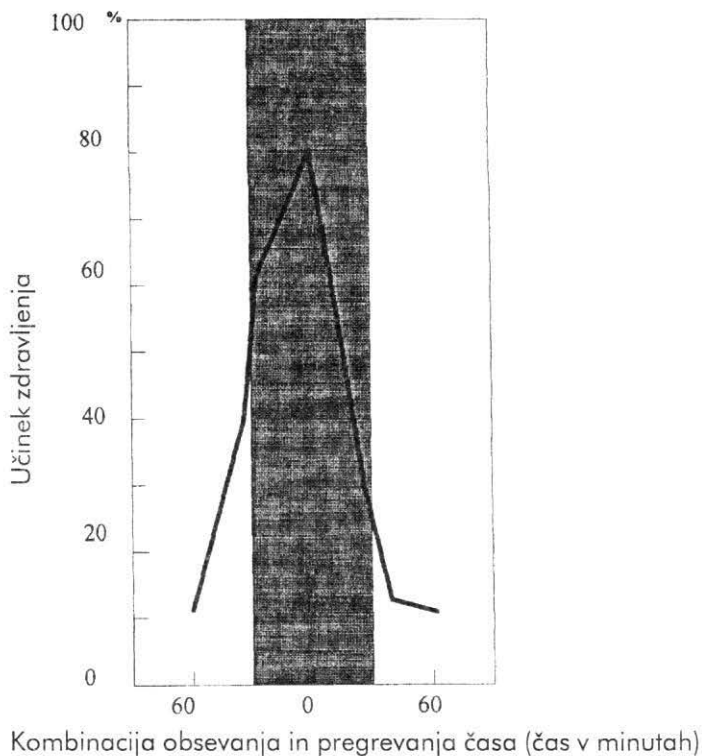
Slika 4 shematsko prikazuje življenjske pogoje celic v tkivu. Celice blizu krvne žile so dobro oksigenirane, imajo živahno proliferacijo, normalen pH in dobro oskrbo s hranilnimi snovmi. Pretok krvi je dober, zato je tudi hlajenje okolnih celic učinkovito. Te celice so radiosenzibilne in hkrati termorezistentne.

Celice na periferiji so hipoksične, v mirovanju, imajo nizek pH in slabo preskrbo s hranilnimi snovmi. Zaradi slabega pretoka krvi ne pride do ohlajanja oz. ohlajanje ni tako učinkovito. Te celice so termosenzibilne in hkrati radiorezistentne.

4. UČINKI KOMBINACIJE HIPERTERMIJE IN RADIOTERAPIJE

Lokalna hipertermija se uporablja kot dodatek obsevanju terapiji malignih obolenj. V tej zvezi se soočamo z dvema ločenima pojavoma:

1. citotoksičnost in
2. radiosenzitacija.



Slika 5: Učinek zdravljenja in časovna kombinacija radioterapije in hipertermije.

Citotoksičnost predstavlja neodvisen pojav direktne celične smrti zaradi zvišane toplote. Učinek na smrtnost celic je tu odvisen predvsem od višine uporabljenih pregrevalnih temperatur. Čeprav se načeloma zdravo tkivo lažje ohlaja kot tumorsko, pa bi verjetno tudi normalno tkivo termična poškodba lahko močno poškodovala. Praviloma se pri uporabi hipertermije v onkologiji ne zanašamo zgolj na citotoksični učinek.

Radiosenzibilizacijski učinek ni tako odvisen od višine uporabljenih pregrevalnih temperatur. Tu je bolj pomemben časovni interval med obema terapijama. Kot je že bilo rečeno v poglavju 2.1.1., hipertermija poškoduje reparatorne encime, ki predvsem v celičnem jedru skušajo čimbolj zmanjšati posledice radioterapije po obsevanju. Poškodbe, povzročene z blago hipertermijo, pa lahko v nekaj urah izzvene in do pojačanja radioterapevtske poškodbe ne bo prišlo. Zato je pomembno, da je časovni interval med hipertermijo in radioterapijo čim krajši (slika 5).

Slika prikazuje učinek zdravljenja v času kombiniranja radioterapije in hipertermije. Krivulja prikazuje učinek zdravljenja, če izvajamo radioterapijo pred hipertermijo, ob hipertermiji (točka 0) in po hipertermiji, v odvisnosti od časa. Kot je razvidno, je dosežen najboljši učinek obeh terapij, če delujeta hkrati. Dobre rezultate so dobili še, če so obsevali 30 minut pred hipertermijo ali 30 minut po njej. Prej ali kasneje pa kombinacija obeh terapij ni bila tako učinkovita.

4.1. HIPERTERMIJA KOT SAMOSTOJNA METODA

Pri uporabi hipertermije same lahko izkoriščamo le njen citotoksični učinek. Taka uporaba hipertermije ima omejene možnosti in jo ponavadi izvajamo samo pri bolnikih, ki imajo slabšo prognozo ali pa pri tistih, kjer je konvencionalna terapija kontraindicirana. Izkoriščamo predvsem njen paliativni oz. analgetski učinek.

4.2. UČINKI KOMBINACIJE HIPERTERMIJE IN KEMOTERAPIJE

Kmalu so odkrili tudi sinergizem med kemoterapijo in hipertermijo. Učinkovanje kemoterapevtskih dejavnikov se lahko znatno poveča, če kemoterapijo kombiniramo s hipertermijo. Med toploto in kemoterapevtskimi dejavniki gre za izreden sinergizem v citotoksičnosti, zlasti, kadar je hipertermija kombinirana z bleomycinom ali doksorubicinom. Z določenimi zdravili senzibiliziramo tumorske celice, da postanejo bolj dovzetne za pregrevanje in obratno.

Dokazano je bilo, da zdravila lažje prehajajo v celico pri 43 °C kot pri 37 °C. Vzrok temu je verjetno poškodba propustnosti celične membrane pri višjih temperaturah. Takoj, ko pa se razvije termotoleranca, pa se zmanjša tudi propustnost za zdravila. Hipertermija torej poveča učinek citostatikov enkratno in ni primerna pri uporabi večdnevnik kemoterapevtskih shem.

5. METODE PREGREVANJA V HIPERTERMIJI

Rezultati osnovnih termobioloških raziskav so omogočili znanstveno podlago za postopno uvajanje hipertermije v onkološko klinično prakso. Možnosti za dovajanje toplote tkivu je več. Aparature za klinično lokalno hipertermijo, ki se jih trenutno poslužujejo v svetu, delujejo v glavnem na principu radijskih valov, mikrovalov in ultrazvoka.

Toploto lahko dovajamo lokalno (na omejeno področje tumorja), regionalno (kadar pregrevamo trebušno votlino ali vso ekstremiteto s perfuzijskimi tehnikami) ali sistemsko (ko pregrevamo ves organizem).

5.1. SISTEMSKA HIPERTERMIJA

Pri sistemski hipertermiji se za zviševanje telesne temperature uporablja dovajanje toplote s pomočjo vročih komor, parafinskih kopeli ali z dovajanjem vročega zraka po endotrahealnih tubusih. Pri tej tehniki je potrebna splošna anestezija. Izvajajo jo le v nekaterih centrih za zdravljenje raka.

Sistemska hipertermija se je razvila na osnovni ideji, da se zaradi slabše cirkulacije krvi v tumorju maligna tkiva lažje ohlajajo kot zdrava. Poškodba tako selektivno prizadene samo tumorske celice. Vendar ima ta tehnika več slabosti:

- težko je vzdrževati stalno povišano temperaturo na ravni okoli 41 °C,
- ogrevanje je nehomogeno,
- pojavljajo se jetrne okvare z močnim prehodnim zvišanjem vrednosti jetrnih encimov v serumu,
- pojavijo se okvare srčne mišice ob tahikardiji in hiper tenziji,
- okvare centralnega in perifernega živčevja,
- različne subjektivne težave kot letargija, anoreksija in splošna utrujenost.

Zaradi naštetega in pa ker so s tem načinom zdravljenja dosegli kvečjemu paliativni učinek, si sistemska hipertermija še ni utrdila mesta med standardnimi metodami zdravljenja.

5.2. LOKALNA HIPERTERMIJA

Lokalna hipertermija se izvaja z neionizirajočimi sevanji: elektromagnetnim valovanjem (radijski valovi in mikrovalovi) ter ultrazvokom. Vsaka tehnika ima svoje dobre in slabe lastnosti. V splošnem so prednosti lokalne hipertermije pred sistemske naslednje:

- lažje je vzdrževati homogenost ogrevalnega področja,
- na manjše volumne tkiva lažje apliciramo temperature tudi nad 45 °C, kar povečuje antitumorski učinek,
- poškodbe zdravega tkiva so manjše,
- odpirajo se vse možnosti kombinacije hipertermije s perkutano ali intersticijsko radioterapijo ter kemoterapijo.

5.2.1. Radijski valovi

Prva izmed tehnik lokalne hipertermije je pregrevanje z radijskimi valovi. Radijski valovi predstavljajo del spektra elektromagnetnega valovanja, katerega frekvence segajo od nekaj deset kHz do nekaj deset MHz. V hipertermiji so za terapevtske namene določili frekvenci 27,12 in 13,56 MHz, ker zanju ni potrebna uporaba posebnih zaščitnih prostorov (zunaj teh prostorov nimajo vpliva na osebe).

Pri tkivih z visoko vsebnostjo vode povzročijo radijski valovi gibanje ionov, katerih tok segreva tkivo.

Z radijskimi valovi lahko ogrevamo tkivo s kapacitivno ali induktivno metodo. Pri kapacitivni metodi postavimo del telesa, ki ga želimo ogrevati med ionizirani plošči kondenzatorja, ki sta priključeni na izmenični radijski signal. S tem načinom lahko ogrevamo tudi globlje strukture. Slaba stran tega pa je, da lahko preveč segrejemo kožo in maščevje.

Te pomanjkljivosti nima induktivni način ogrevanja, kjer se tok inducira predvsem v tkivih z veliko vode.

Zelo dobro porazdelitev toplote pa dosežemo z intersticijskimi antenami, ki jih uvedemo neposredno v tumorsko področje.

5.2.2. Mikrovalovi

Tehnika pregrevanja z mikrovalovi je naslednji možni način uporabe lokalne hipertermije. Pri mikrovalovih uporabljajo elektromagnetna valovanja s frekvencami med 300 MHz in 300 GHz. Za hipertermijo sta izbrani frekvenci 915 in 2450 MHz. Za namene hipertermije so v zadnjem času razvili posebne kontaktne aplikatorje, ki omogočajo dobro penetracijo mikrovalov v tkivo.

Ogrevanje z mikrovalovi je zaradi slabše prodornosti mikrovalov v tkivo (prodrejo do globine cca 3 cm) najbolj primerno za ogrevanje površinsko ležečih

tumorjev. Homogenost ogrevanega področja lahko precej moti odboj na stičnih površinah tkiv.

S sodobno tehnologijo in uporabo najprimernejših frekvenc se lahko precej zniža moteče faktorje (odboj na stičnih površinah tkiv kot so koža-maščevje, maščevje-mišičje). Zaradi tega so trenutno mikrovalovi poleg radijskih valov najprimernejši za uporabo v onkologiji.

5.2.3. *Ultrazvok*

Tretja tehnika lokalne hipertermije je pregrevanje z ultrazvokom. Ultrazvok je mehansko valovanje, ki nastane z nihanjem piezoelektričnega kristala. Po snovi potuje kot longitudinalni val. V hipertermiji najpogosteje uporabljamo frekvence med 0,2 in 3 MHz.

Dobra stran aplikatorjev za uporabo v hipertermiji je poleg različno velikih aplikatorjev tudi majhna absorpcija v maščevju. Slaba stran je predvsem velika absorpcija v kostnem tkivu, kar povzroča premočno pregrevanje in posledične poškodbe. Slaba je tudi prevodnost skozi zrak. Zaradi tega moramo zagotoviti čimboljši stik med kožo in aplikatorjem. Odzivi nakopičene ultrazvočne energije pojemajo z naraščanjem globine.

Ultrazvok omogoča ostro omejeno področje pregrevanja, dobro prodornost v mehkih tkivih, s pomočjo med seboj križajočih se snopov pa lahko ogrevamo tudi globlje ležeče predele telesa brez pretiranega pregrevanja površinskega normalnega tkiva.

6. TERMOMETRIJA IN TOPLOTNA DOZA

Termometrija je v hipertermiji odločilnega pomena. Homogena razporeditev toplote znotraj tumorja je bistvenega pomena za uspeh hipertermije. Za terapevtske temperature štejemo območje med 42,5 °C in 45 °C. Že razlike

nekaj desetink C pod spodnjo mejo privedejo do terapevtskega neuspeha. Presežena zgornja meja pa privede do ireverzibilnih poškodb zdravega tkiva. Med izvajanjem hipertermije je potrebno zato ves čas slediti gibanju temperature. S pomočjo termočlenov, ki jih vstavimo neposredno v ogrevano tkivo, lahko ves čas terapije natančno spremljamo temperaturne vrednosti. V primeru kritičnih vrednosti pa lahko spreminjamo izhodno moč ogrevalne naprave.

V klinični uporabi hipertermije nam kot klinični odmerek (doza) služi čas ogrevanja pri določeni temperaturi. Vendar se pojavi problem, ko je rahlo spremenjena temperatura dosežena na drugačen način ali pri različnih bolnikih ali, ko temperatura niha med podaljšano izpostavitvijo toploti.

Ena izmed definicij za toplotno dozo je:

Dvig temperature za 1°C je ekvivalent za redukcijo časa za faktor 2. To pomeni: če se dvigne temperatura za 1 °C, je potrebno dvakrat manj časa za dosego istega učinka. Na celičnih in živalskih preizkusih so namreč dokazali, da isti učinek, ki ga dosežemo pri npr. 43 °C v 60 minutah, dosežemo pri 44 °C že v 30 minutah.

Če pa temperatura pade za 1 °C, ke potreben šestkrat daljši čas za dosego istega učinka. Mejna temperatura je 42,5 °C.

7. TOPLOTA IN KANCEROGENEZA

Hipertermija ni bila nikoli prikazana kot kancerogena. Je samo slabo mutagena. Mnoge študije, ki so jih naredili na celicah in vitro in opazovali maligne spremembe, niso pokazale nobenega porasta v incidenci teh sprememb preko vrednosti ozadja pri temperaturah med 40 °C in 45 °C. Tumorji tudi niso porasli ali nastali pri samem ogrevanju.

Pri pregrevanju pogosto pride do eritema, ki se kaže v spremembi barve kože pri kronični izpostavitvi povišani temperaturi. Vedno je viden eritem po dolgotrajni direktni izpostavitvi ogrevanju z vročimi steklenicami vode ali pri

ogrevanju z blazinami proti bolečinam pri bolnikih z rakom. Dokumentirane so premaligne in maligne spremembe v koži, kjer se razvije eritem.

Sama po sebi toplota ne privede do malignih sprememb, vendar se lahko kronična stimulacija toplotnih poškodb, povzročenih s toploto razdeli na toplotne poškodbe skozi več terapij, ki dopuščajo neizrazito kopičenje genetskih poškodb pri bolnikih, ki spadajo v rizično skupino.

Splošno se strinjajo, da toplota sama po sebi ni kancerogena pri nekaj ekspozicijah, kat je zelo ugodna lastnost pri uvajanju novega načina zdravljenja levkemij in solidnih tumorjev s kemoterapevtiki in manjšem obsegu obsevanja.

8. PRIKAZ PRIMERA ZDRAVLJENJA Z RADIOTERAPIJO IN HIPERTERMIJO

Pri bolnici B.M. (1958) je bila leta 1993, na vratu levo, odkrita metastaza adenokarcinoma neznanega primarnega tumorja. Bolnica je bila zdravljena z obsevanjem s tumorsko dozo približno 60 Gy. Po zdravljenju je prišlo do popolnega regresa.

Septembra 1994 so bezgavke na levi strani vratu ponovno porasle. Zaradi suma na morebitni primarni malignom dojke je bila bolnica predstavljena internistom in zdravljena s polikemoterapijo. Po treh ciklusih polikemoterapije je prišlo do delnega progressa bezgavk, zato je bila bolnica ponovno predstavljena radioterapevtu.

Odločili so se za kombinacijo dodatne radioterapije v kombinaciji z lokalnim pregrevanjem.

Bolnica je bila obsevanaz elektroni, enerije 12MeV, z dnevno dozo 2,2 Gy, do skupne doze 41 Gy. Po petih obsevanjih je bila bolnica tik po radioterapiji v predelu obsevanja tudi pregrevana. Razmak med obema terapijama je bil 15 minut. Obsevalna doza ob pregrevanju je bila višja in je znašala 3,5 Gy.

Pred pričetkom pregrevanja so bolnici na treh mestih v področju metastatskih

bezgavk vstavili intratumorske katetre za vršitev temperaturnih meritev. Hipertermijo so izvajali s pomočjo mikrovalovnega generatorja, frekvence 435 MHz in izhodne jakosti 50 W. Pregrevanje se je vršilo s pomočjo mikrovalovne antene maksimalnega premera 10 x 5 cm.

Trenutek, ko na treh mestih izmerjene temperature na robu med zdravim in tumorskim tkivom presegajo 42,5 °C, štejeemo za pričetek hipertermije. Trajanje hipertermije je bilo 45 minut, ker so maksimalne temperature znotraj tumorja presegale 44 °C. Med pregrevanjem so okolico neposredno ob tumorju hladili z mokrimi oblogami za preprečitev termične poškodbe okolnega zdravega tkiva.

Bolnica je subjektivno prenašala pregrevanje brez težav.

Naslednji dan je nadaljevala z radioterapijo po protokolu do dokončne skupne doze.

Na kontroli, 6 tednov po zaključeni terapiji, je bil ugotovljen popoln regres.

Bolnica se kontrolira enkrat mesečno. Trinajst mesecev po končanem zdravljenju ni znakov za recidiv.

Komentar: Na mestu predhodne radioterapije nebi mogli doseči zgoraj opisanega učinka samo z dodano radioterapijo. Predhodna radioterapija je namreč privedla so srednje izraženih kasnih posledic v smislu fibroze s pojačano hipoksijo. Samo radioterapija zato nebi bila dovolj učinkovita.

9. MESTO RADIOTERAPEVTSKEGA INŽENIRJA PRI TERAPIJI

Izvedba hipertermije je razmeroma zamudna, saj s pripravo in pregrevanjem traja približno 90 minut.

Vloga radioterapevtskega inženirja pri kombiniranem zdravljenju z radioterapijo in hipertermijo je v tem, da čimprej omogoči premik bolnika iz obsevalne aparature do prostorov za pregrevanje in obratno.

Bolnika namesti v pravilno in udobno lego, v kateri mora vztrajati približno 60 minut. Med samo terapijo kontrolira izhodno moč ogrevalne naprave ter čas izvajanja temperaturne meritve na vnaprej določenih točkah. Temperature vpisuje v razpredelnico, v kateri je naveden tudi čas meritve. Če gre za računalniško vodeno ogrevanje, kontrolira izhodno moč aparature in sočasne temperaturne meritve na zaslonu. V primeru nepravilnosti opozori pristojnega zdravnika.

Med potekom terapije tudi ves čas skrbi za bolnikovo udobje.

10. ZAKLJUČEK

V zadnjih dveh desetletjih so izsledki termobiologije pripomogli k boljšemu razumevanju vplivov zvišanih temperatur na tumorsko tkivo. Sinergističen učinek sočasnega delovanja zvišanih temperatur in ionizirajočega sevanja na tumorsko tkivo je z zadnjimi izsledki termobiologije neizpodbitno dokazan. Razvoj tehnologije omogoča izdelavo različnih aparatov v te namene. Vendar pa predstavlja uvoz drage opreme veliko prepreko pri uvajanju tega načina zdravljenja pri nas. Kljub vsemu obstajajo možnosti za izdelavo lastne opreme, ki omogočajo pridobivanje izkušenj na tem področju.

LITERATURA

1. De Vita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA. Cancer Principles and Practice of Oncology, 4 th ed. Philadelphia: Lippincott 1993.
2. Hall EJ, PhillD. Radiobiology for Radiologists, 4 ed. Philadelphia: Lippincott 1992.
3. Lešničar H, Budihna M. Potentials ob Hyperthermia in clinical use. Radiol Oncol 1992; 284-98.