

КОРОЛЕВСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК

ИНФОРМАЦИОННАЯ СПРАВКА
Русскоязычная электронная версия

ГИПЕРТЕРМИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ В ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ КЛИНИКЕ

В информационной справке рассматриваются вопросы лечения злокачественных новообразований, приводятся новые возможности усиления противоопухолевого воздействия. Приведены исторические сведения о гипертермии, обоснование применения гипертермического метода в онкологии, показания и противопоказания, основы гипертермии, методики лечения, аппаратура, эффективность дистанционной, внутритканевой и общей гипертермии в лечении первичных и метастатических опухолей. На основе исследований, выполненных в 1988-1999 гг. на кафедрах лучевой диагностики и онкологии, оперативной хирургии и патологической анатомии при Академии, разработана система лечения больных раком молочной железы и саркомами мягких тканей, позволяющая проводить органосохранные операции.

Информация о последних достижениях в области гипертермии и возможность ознакомиться с результатами использования этих методов будут полезны не только студентам и врачам - онкологам, но и врачам других специальностей.

Рак не является болезнью только XX века и только человека. Различными формами злокачественных новообразований болеют все виды многоклеточных организмов животного и растительного мира. Рак старше человека. Остеосаркомы и некоторые другие опухоли обнаружены среди ископаемых останков растений и животных, например у динозавров, живших задолго до появления на Земле человека. Однако не представляя собой с биологической точки зрения принципиально нового заболевания, с середины XX столетия злокачественные опухоли стали приобретать характер массового поражения населения всех промышленно-развитых стран и их влияние на жизнь общества стало неуклонно возрастать.

Анализ данных о смертности от рака в 28 промышленно-развитых странах выявил ее увеличение за 20 лет на 55% у мужчин и на 40% у женщин.

В России заболеваемость злокачественными новообразованиями увеличилась с 166,2 в 1965 году до 287,6 на 100 000 человек в 1996 году, т.е. на 57,8%, значительно превышая уровень заболеваемости в США и европейских странах. Смертность от рака в России также высока и составляет 200,1 на 100 000 человек населения.

Учитывая современные демографические тенденции в мире и характер динамики заболеваемости населения, можно ожидать, что к началу XXI века, даже при среднем уровне онкологической заболеваемости, на земном шаре ежегодно будет регистрироваться около 10 миллионов новых больных злокачественными опухолями. Численность же контингента больных составит около 30 миллионов человек.

На современном этапе развития науки борьба с онкологическими заболеваниями складывается из мероприятий в области первичной и вторичной профилактики, выявления, диагностики, лечения, диспансерного наблюдения и реабилитации онкологических больных, т.е. мероприятий, призванных как сократить число вновь заболевших раком, так и увеличить число излеченных и вернуть их к активной жизни.

Несмотря на известный прогресс, достигнутый в лечении онкологических заболеваний, результаты лечения до сих пор далеки от желаемых. Так, по данным ВОЗ среди впервые выявленных онкологических больных лишь у 1/3 проводится радикальное лечение, тогда как другим 2/3 возможна только паллиативная или симптоматическая терапия.

Трудности в лечении больных со злокачественными опухолями обуславливаются, прежде всего биологическими особенностями и закономерностями роста и развития опухоли. Решающее влияние на течение и исход болезни оказывают такие свойства опухоли как способность к безудержному, относительно автономному, инфильтративному росту и метастазированию. Именно эти факторы определяют задачи противоопухолевого лечения - стремление к полному удалению (или разрушению) первичного очага в границах здоровых тканей и предупреждение возобновления опухолевого роста, обусловленного диссеминацией опухолевых клеток.

Сфера применения хирургического и лучевого лечения ограничивается их возможностью в основном локального воздействия. Подавление жизнеспособности опухолевых клеток и их комплексов ("скрытых метастазов") является одной из важнейших проблем онкологии. Для достижения этой цели в современной клинической практике все с большим успехом и широтой применяются противоопухолевые воздействия общего типа - химиотерапия и гормонотерапия - которые все чаще включаются в лечение онкологических заболеваний. Как указывал БЛОХИН Н.Н, на современном этапе развития онкологии при составлении плана лечения каждого онкологического больного должны учитываться и возможности использования лекарственной противоопухолевой терапии. Полноценное использование методов лечения, выбор рационального сочетания химиотерапевтического, хирургического, лучевого, гормонального, иммунотерапевтического воздействий является одним из перспективных направлений совершенствования лечения злокачественных опухолей. Другой немаловажный резерв заключается в разработке способов, усиливающих противоопухолевую активность лучевой и химиотерапии.

Интересным и практически важным является обнаруженный феномен различной чувствительности опухолевых и нормальных тканей к повышенной температуре. Опухолевые клетки более чувствительны к высокой температуре, чем нормальные. Этот разрыв невелик, составляет по данным разных исследователей 1,2-2,0°C, но может быть увеличен с помощью лекарственных препаратов. Различные опухоли по-разному чувствительны к повышенной температуре. Это связано, вероятнее всего, с особенностями их структуры, морфологических, метаболических, антигенных и других свойств, а также с фазой митотического цикла в момент воздействия тепла, особенностями питания опухолевой ткани и т.д. Разница эффекта теплового воздействия на нормальные и опухолевые клетки определяется степенью повышения температуры и продолжительностью ее экспозиции. Высокая температура может расцениваться как возможный депрессор опухолевого роста, причем искусственная гипертермия, обладающая и самостоятельным повреждающим влиянием на опухоль, может являться одним из рычагов управления чувствительностью злокачественных клеток к лечению.

Таким образом, среди новых путей повышения эффективности принятых методов лечения онкологических больных заслуживает самого серьезного внимания изучение возможностей использования в схемах комбинированного и комплексного лечения искусственного гипертермического воздействия.

На протяжении многих лет вопрос о применении температурного фактора при лечении злокачественных опухолей оставался дискуссионным. Гипертермия уже неоднократно привлекала внимание онкологов. Анализ литературы, посвященной использованию гипертермии для лечения злокачественных новообразований, позволяет выделить три периода изучения этого вопроса. Первый период, относящийся в основном ко второй половине прошлого столетия, характеризуется эмпирическим подходом к использованию тепловых воздействий в онкологии. Второй период охватывает первые шесть десятилетий текущего столетия. Он представлен многочисленными попытками научного обоснования применения высоких температур в экспериментальной и клинической онкологии, Третий период, начавшийся с 60-х годов, можно охарактеризовать как этап углубленного изучения гипертермии и эффективности использования ее в качестве компонента комплексного лечения. Этот период представлен целой серией сообщений, отношение к которым было то излишне восторженным, то необоснованно скептическим.

В литературе неоднократно приводились случаи замедления или остановки роста злокачественных опухолей у человека и даже их полного исчезновения после инфекционных заболеваний, протекающих с высокой температурой. Первое сообщение о тормозящем воздействии на опухоль лихорадки, вызванной, в частности, малярией, сделал de Kizowitz в 1779 году. Позже W.Busch (1866) отметил полное исчезновение гистологически подтвержденной саркомы у больного после перенесенного рожистого воспаления. В последующие годы подобные сообщения начали встречаться чаще: указывалось на ликвидацию иноперабельных меланом, хорионэпителиом, костных сарком и других опухолей после инфекционных заболеваний, протекавших с высокой температурой. Считалось, что выздоровление обусловлено высокой температурой тела. H.Nauts, G.Fowler, F.Bogatko (1953) приводят обобщенные данные о применении начиная с 1893 года "токсина Cobed" в различных клиниках США для лечения опухолей. Приведенные сведения убедительно свидетельствуют об эффективности этого метода или его комбинации с другими методами лечения. Однако вызывание лихорадки путем искусственного заражения онкологических больных инфекционными заболеваниями или путем введения эндотоксинов микроорганизмов - далеко не безопасно. К тому же этот метод, выполняемый даже с помощью современных пирогенных препаратов типа пирогенала, сам по себе не обеспечивает возможности получения и поддержания точно регулируемых температурно-экспозиционных режимов гипертермии в пределах, необходимых для достижения деструктивного тепла на опухоль.

Некоторые работы посвящены изучению так называемой спонтанной регрессии опухолей человека. Так, например, O.Selawty et al. (1957) собрал в мировой литературе сообщения о 450 случаях спонтанной регрессии гистологически верифицированных злокачественных опухолей. Оказалось, что в 1/3 наблюдений регрессия наступила после острых инфекционных заболеваний с высокой температурой (рожа, малярия, скарлатина и др.), причем саркома оказалась более чувствительной к высокой температуре, чем рак. T.Everson (1964) приводит данные о 130 случаях спонтанной регрессии гистологически подтвержденных опухолей, в том числе таких, как меланома, остеогенная саркома и др. В числе причин, обусловивших спонтанную регрессию, автор называет лихорадку и острую инфекцию.

В серии экспериментальных работ были определены температурные режимы, необходимые для разрушения опухолевых клеток.

Выделяют 3 температурные зоны гипертермии:

1. когда опухоль разогревается до 38-40°C, возможно усиление ее роста;
2. при достижении температурного интервала 40-42°C происходит сенсбилизация опухоли к химиопрепаратам и ионизирующему излучению;
3. при разогреве опухоли свыше 43-44°C наблюдается гибель опухолевых клеток.

Экспозиционные режимы повреждения опухоли составляют при 42°C - 120 мин, при 43°C - 60 мин, при 44°C - 30 мин, а 45°C - всего 15 мин. Соответствующие режимы для нормальных тканей вдвое больше, что свидетельствует об их большей термоустойчивости. Таким образом, в действии гипертермии важна не только максимальная температура, но и "доза тепла", которая определяется как температурой, так и продолжительностью нагрева.

Губительное действие высокой температуры на опухолевые клетки связано с поломкой целого ряда биохимических механизмов. В условиях перегрева происходит нарушение синтеза нуклеиновых кислот и белка, ингибируется тканевое дыхание, что приводит к активации лизосомальных ферментов. Изменение целого ряда биохимических процессов в опухолевых клетках повышает чувствительность опухоли к воздействию ионизирующего излучения и противоопухолевых лекарственных препаратов.

Заслуживают существенного внимания вопросы, касающиеся влияния гипертермии на иммунобиологические защитные силы организма. Благодаря исследованиям ряда авторов и в первую очередь БОТКИНА С.П, ПАВЛОВА И.П, МЕЧНИКОВА И.И, а также фундаментальным данным в работах ВЕСЕЛКИНА П.Н, ШЕВЕЛЬКО Е.А, посвященных специальному изучению патофизиологии высоких температур, сегодня уже нет сомнений относительно возможности стимуляции защитных сил организма с помощью гипертермии. В последние годы появился ряд сообщений об активации иммунитета организма опухоленосителя посредством гипертермических воздействий. Установлено, что искусственная гипертермия значительно изменяет взаимоотношения в системе "опухоль-организм".

Иммунный ответ организма на гипертермию является решающим компонентом, определяющим исход в триаде "хозяин-опухоль-терапия".

Величина и направленность ответной иммунной реакции на общую гипертермию зависят от температурно экспозиционных параметров последней. Если температура тела не превышает 42°C - отмечается стимуляция иммунобиологических систем, при более высокой температуре - общая гипертермия может угнетать иммунитет.

Местная гипертермия, как правило, всегда вызывает положительный иммунный ответ, восстанавливая нормальные соотношения регуляторных и эффекторных лимфоцитов, нарушенные при онкологических заболеваниях, и снижая численность Т-клеток, одновременно усиливает их функциональную активность, влияя на темпы восстановления иммунитета.