

هیپرترمی در درمان سرطان

پرتو دانش

فصلنامه‌ی تخصصی پزشکی و پیراپزشکی

■ دکتر محمدمهدی مجاهد

متخصص رادیوتراپی - انکولوژی

عضو انجمن سرطان ایران

چکیده:

از آنجا که بعضی از سرطان‌ها تنها با جراحی و شیمی درمانی جواب مناسبی به درمان نمی‌دهند استفاده از هیپرترمی که با روش‌های مختلف صورت لوکال و ژنرالیزه بسته به نوع تومور استفاده می‌شود، می‌تواند اثر درمانی را به طور چشم‌گیری افزایش دهد. می‌توان اثر هیپرترمی همزمان با اشعه یا کموتراپی را در درمان تومورها به وضوح دید. این مسئله در کلینیکال تریال‌های مختلف نیز به اثبات رسیده است و به نوعی می‌توان آن را رادیوسنسیتیزر نیز نامید.

کلید واژگان: هیپرترمی، رادیوسنسیتیزر، کلینیکال تریال.

پیشگفتار:

در اساطیر یونان پرومتوس نیم‌خدایی که آتش را از المپوس به امانت گرفت و استفاده آن را به انسان آموخت، پدر هیپرترمی شناخته می‌شود.

هیپرترمی در درمان سرطان روشی است که شاید بتوان گفت از زمان‌های بسیار قدیم به آن ذکر شده است به طوریکه در پاپیروس مربوط به ۵۰۰۰ سال قبل از آن صحبت شده است. اهمیت آن تا به حدی بوده است که بقراط (۴۷۰-۳۷۷ قبل از میلاد) در سخنرانی خود گفت: «آن‌هایی که با دارو درمان نمی‌شوند با جراحی و آن‌هایی که با جراحی درمان نشوند با هیپرترمی درمان می‌شوند و آن‌هایی که با آتش درمان نشوند به واقع علاج ناپذیرند».

بسیاری از سلول‌های سرطانی به حرارت پاسخ مناسبی می‌دهند. این تخریب انتخابی سلول سرطانی توسط حرارت ۴۲ تا ۴۳ درجه باعث ریشه‌کنی تومور بدون صدمه به بافت نرمال اطراف آن خواهد شد. هیپرترمی می‌تواند حساسیت سلول توموری به رادیوتراپی و کموتراپی حتی در غیاب اکسیژن بالا ببرد و بر اثرات درمانی بیفزاید.

همانطور که می‌دانیم درمان سرطان با دماهای بالا از تاریخچه‌ای طولانی‌تر از پرتوهای یون‌ساز برخوردار است. در سال ۱۸۶۶، ۳ سال قبل از کشف پرتو توسط رونتگن، پزشک آلمانی نقش هیپرترمی را بیان کرد. به طوریکه در یک بیمار مبتلا به سارکوم که همزمان عفونت مزمنی داشته و تب می‌کرده است، دید که سارکوم به طور کامل ناپدید شد و این خود شروعی برای کار بر روی توکسین‌های تب‌زا برای درمان سرطان شد.

بسیاری سرطان‌ها دمای بدن پائینی دارند و قادر به تولید تب در بدن نیستند و به این خاطر نمی‌توان سیستم ایمنی را فعال کند به این دلیل می‌بایست با افزایش دما اثر درمانی را افزایش داد.

یافته‌ها:

هیپرترمی در اثر تحریک سیستم ایمنی

باید گفت که روزانه هزاران سلول سرطانی در بدن ایجاد می‌گردد که سیستم ایمنی این سلول‌ها را مشخص کرده و

نابود می‌کند. ولیکن این سیستم در بیماران مبتلا به سرطان اذوانس و پیشرفته دچار اختلال می‌گردد.

زمانی یک سرطان فرصت ظهور می‌یابد که با پاسخ سیستم ایمنی مختل مواجه گردد و یا در معرض کارسینوژن‌های زیاد قرار گیرد. نقص سیستم ایمنی هم در تعداد و هم در فانکشن سلول‌های ایمنی می‌باشد.

سلول‌های دندرتیک یکی از راه‌های پاسخ ایمنی به سلول‌های سرطانی هستند.

سلول‌های دندرتیک از بافت‌های بدن مهاجرت کرده و سلول‌های غیر نرمال را بررسی می‌کنند. وقتی یک سلول غیر نرمال ظاهر می‌گردد سلول‌های دندرتیک توسط لنف نود به نزدیکی آن رسیده و آنتی ژن‌های خاص را ظاهر می‌کند و توسط مکانیسم مربوطه سلول را تخریب می‌کند.

واکسن دندرتیک سل باعث تحریک سیستم ایمنی می‌گردد و در صورت مواجهه بدن با سلول سرطانی، سیستم ایمنی به شکل آگاهانه با سرطان وارد مقابله خواهد شد.

درمان با دندرتیک سل یک روش سالم و غیر توکسیک با حداقل سمیت است. این خصوصیت غیر توکسیک بودن آن را مناسب تمام بیماران مبتلا به کانسر و نقص ایمنی کرده است.

بعد از تزریق واکسن در روز اول تب شروع می‌گردد که حداقل ۴ تا ۲۴ ساعت طول می‌کشد.

مطالعه نشان داد که درمان با سلول دندرتیک سبب طولانی شدن سروایوال می‌گردد. دانشگاه‌های معتبر از جمله هاروارد و استنفورد نیز این مسئله را بیان کرده‌اند؛ در تاریخ ۲۰۱۰ May نقش این واکسن در کانسر پروستات متاستاتیک اثبات شده است.

مطالعات تحقیقاتی در سراسر جهان سودمندی درمان با دندرتیک سل را در بسیاری از کانسرها از جمله تومورها مغزی، لوکمیا، لنفوم، ملانوم و عده‌ای از بدخیمی‌ها از جمله پستان، گوارش، کبد، ریه، پانکراس، کلیه و تیروئید نشان داد.

هیپرترمی توسط دستگاه:

به طور مرسوم گرما دهی به دو صورت تمام بدن و لوکال به کار می‌رود. روش‌های هیپرترمی لوکال توسط موارد ذیل انجام می‌شود:

۱- دیاترمی موج کوتاه

۲- جریان‌های القایی رادیو فرکانس

۳- میکروویو

۴- اولتراسوند

هیپرترمی تمام بدن توسط روش‌های مختلف از جمله warm bath و بتوی حرارتی است.

هر کدام از روش‌های فوق همراه با مشکلات فنی و محدودیت‌هایی است به طوری که در میکروویو، مکان یابی خوب را می‌توان در عمق کم به دست آورد اما در عمق‌های تومور بزرگتر حتی در صورت کاهش بسامد برای نفوذ بیشتر، مکان یابی ضعیف‌تر و گرمای سطحی موجب محدود شدن درمان می‌گردد. در اولتراسوند وجود استخوان یا حفره‌های هوا موجب از بین رفتن الگوی گرمادهی می‌شود، اما نفوذ مناسب و توزیع یکنواخت و خوب دما به ویژه اولتراسوند، را می‌توان در بافت‌های نرم داشت.

یکی از روش‌های ایجاد هیپرترمی موضعی که از مشکلات کمتری برخوردار است استفاده از چشمه‌های رادیو فرکانس یا میکروویو کاشته شده در بافت می‌باشد. در این روش به وسیله جریان‌های القایی رادیو فرکانس یا میکروویو به آرایشی از سیم‌های کاشته شده واقع در تومور و بافت‌های اطراف می‌توان توزیع خوب دما را ایجاد و حفظ کرد. سیم‌های کاشته شده می‌تواند رادیواکتیو باشد به طوریکه گرما و تشعشع با هم توأم گردد.

پاسخ سلولی به گرما:

گرما سلول‌ها را به روش قابل تکرار و قابل پیش بینی می‌کشد. همانطور که می‌دانیم چرخه سلولی دارای مراحل مختلفی است که مقاوم‌ترین مرحله چرخه سلولی به اشعه، مرحله انتهایی فاز S می‌باشد که خود حساس‌ترین مرحله به درمان هیپرترمی هستند.

اثر PH و کمبود مواد غذایی به حساسیت به گرما:

ظاهرا سلول‌ها در شرایطی که با PH اسیدی روبرو می‌شوند به اثرات کشنده حرارت حساس‌تر می‌گردند و از طرفی سلول‌های محروم از مواد غذایی مسلماً به حرارت حساسند این حالت را با سلول‌های در کشت نشان داده شده است به گونه‌ای که با مختل شدن تدارک انرژی یا کمبود گلوکز حساسیت به گرما بالا می‌رود.

اثر هیپوکسی و هایپرترمی:

هیپوکسی سلول‌ها را از اثر کشنده اشعه ایکس محافظت می‌نماید در مقابل سلول‌های هیپوکسیک نسبت به هیپرترمی حساسیت بالاتر دارند.

متداول ترین توصیفی که از توزیع اندازه گیری شده دما بوده، حداقل دمای تومور است. که شاید سخت ترین کار می باشد. جدیداً ترمومتری غیر تهاجمی بر مبنای تصویربرداری تشدید مغناطیسی ساخته شده است.

واکنش بین گرما و تشعشع:

اثر بیولوژیکی که از ترکیب گرما و تشعشع به دست می آید نتیجه موارد زیر است:

۱- مستقل است: زیرا آثار سیتوکسیک جمعیتی گرما و تشعشع با الگوهای حساسیت مکمل یکدیگر در طول چرخه سلول و حساسیت بیشتر به گرمای سلول های محروم از مواد غذایی در PH پایین روی می دهد.

۲- واکنش بین گرما و تشعشع به شکل حساس کنندگی سیستم توکسیته تشعشع با گرما، ناشی از مهار آسیب ایجاد شده با تشعشع است و گاهی با مکانیسم Synergistic یا هم افزایی هیپرترمی و اثر اشعه ایکس همزمان روی می دهد که باعث اثر سیستم توکسیته بیشتر از آنچه که برای اضافه شدن آثار سیستم کسک هر یک از عوامل به تنهایی می باشد، منجر می گردد.

گرما مانع ترمیم پارگی های تک رشته DNA و ناهنجاری های کروموزومی ناشی از تشعشع می شود. این عدم توانایی ترمیم آسیب مولکولی به عدم توانایی آسیب زیر کشنده و قابل کشنده ایجاد شده با تشعشع منجر می گردد و در صورتی که هیپرترمی طی فواصل زمانی بین دودوز اشعه ایکس اعمال شود، ترمیم آسیب زیر کشنده روی نمی دهد. بیشترین اثر درمانی زمانی دیده شده است که گرمادهی همزمان با تشعشع باشد.

هیپرترمی و عوامل شیمی درمانی:

توانایی کشتن سلول سرطانی توسط بعضی از عوامل شیمی درمانی، نه همه ی آنها به طور قابل توجهی با افزایش دما، حتی برای چند درجه افزایش می یابد. از جمله این داروها سیس پلاتین، بلئومایسین یا دوکسوروبیسین است.

فاکتورهای متعددی در این مکانیسم اثر مداخله می کنند که یکی از آنها مهار مکانیزم ترمیم است که البته در مورد داروی دوکسوروبیسین زیاد دخیل نیست و دلیل بعدی را می توان به خاطر تغییر ویژگی های غشای پلاسمایی در دماهای بالا دانست.

جدای از مکانیزم اثر، ترکیب گرما و داروی شیمی درمانی در تومورهای توپر بسیار مفید است.

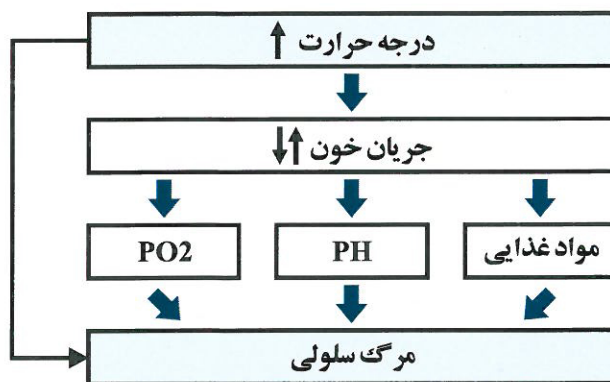
حساسیت بالای این سلول ها به گرما به دلیل کاهش PH و کمبود مواد غذایی است که در جریان هیپوکسی طولانی مدت ایجاد می گردد.

گرما و شبکه عروقی تومور:

تومورها از یک شبکه عروقی سازمان نیافته و ناکارآمد در مقایسه با بافت سالم برخوردارند. مویرگ های فعال در تومورها باز هستند و تحت شرایط معمول با تمام ظرفیت مورد استفاده قرار می گیرند؛ در حالیکه در بافت های سالم بسیاری از این مویرگ ها تحت شرایط معمول بسته اند.

علیرغم این افزایش جریان خون در تومورها در مقایسه با بافت سالم در جریان هایپرترمی این جریان خون زیادتر هم می گردد. در نتیجه اتلاف گرما با جریان خون در تومورها نسبت به بافت های سالم کمتر است و این خود باعث افزایش دمای داخل یک تومور نسبت به بافت های سالم اطراف می گردد.

این گرم تر شدن سلولی با مکانیسم پیچیده ای که مشخص شده است باعث کشته شدن سلول توموری به طور مستقیم می گردد. و از طرف دیگر با مکانیسم دیگری کاهش جریان خون نیز ایجاد می گردد که خود مسبب گرم تر شدن تومور می شود؛ چرا که افت جریان خون گرمای کمتری را از بافت دور می کند و همزمان PH و فشار اکسیژن و مواد غذایی سلول ها تحت تاثیر قرار گرفته که این موارد موجب افزایش مرگ سلولی می گردد.



اندازه گیری دما:

توزیع دما در یک تومور حین درمان هایپرترمی تقریباً همیشه یکنواخت نیست این غیر یکنواختی به دو دلیل است: واگذاری نیرو، انتشار خون در تومور که گرما را دور می کند.

واکنش بین گرما و داروهای شیمی درمانی:

افزایش یافته با گرما	دارو: - مفلان - سیکلوفسفامید - BCNU - سیس پلاتین - متومايسين - بلثومايسين - وینکریستین
بدون تغییر با گرما	- هیدروکسی اوره - MTX - وینبلاستین

کاربردهای انسانی:

مراکز درمانی متعدد و معتبری در جهان، در حال استفاده از هیپرترمی همراه با کموتراپی و یا رادیوتراپی هستند و مقالات معتبری در این زمینه چاپ شده است. آنچه که مهم است پاسخ‌های شگفت‌انگیزی است که از این درمان در ترکیب با دارو و تشعشع دیده شده است. خصوصاً کسانی که به رادیوتراپی و یا کموتراپی پاسخی نداده‌اند. در چندین مورد نیز

پاسخ‌های خوبی دیده شده است، از جمله:

- ۱- سرطان پستان سطحی و موضعی
 - ۲- متاستازهای سر و گردن
 - ۳- ملانوم بدخیم متاستازی یا عود کننده
 - ۴- ترکیب هیپرترمی با براکی تراپی اینترستیشیال
- کلینیکال تریال‌های در رابطه با ترکیب رادیاسیون و هیپرترمی در افزایش سروایوال کلی انجام شده است.
- دو تریال در سر و گردن و یک تریال در مورد تومورهای لگن که به وضوح پاسخ بالاتر و بهتر در موارد ترکیب تشعشع و گرما نسبت به RT تنها دیده شده است.

نتیجه:

علیرغم مطالعات گسترده پره کلینیکال که اثر گرما و اشعه را اثبات کرده است و تعداد بالای کلینیکال تریال‌هایی که سودمندی واضح اضافه کردن گرما به تشعشع را نشان داده، لیکن استفاده از این روش درمانی ترکیبی به عنوان یک روش درمانی کمتر پذیرفته شده است.

References:

1. Busch W: Ueber den Einfluss welchen heftigere Erysipeln zuweilen auf organistier teneubildungen ausilben. Verhandl Naturh Preuss Rhein Westphal 23:28-30, 1866
2. Coley WB: The treatment of malignant tumors by repeated inoculations of erysipelas with a report of ten original cases. AmJ Med Sci 105:487-511, 1893
3. Strauss AA: Surgical diathermy of carcinoma of the rectum; its clinical end result. JAMA 104:1480-1984, 1935
4. Strauss AA, Apel M, Saphir O, et al: Immunologic resistanceto carcinoma produced by electrocoagulation. SurgGynecolObstet 121:989-996, 1965
5. Westermarck F: Ueber die Behandlung des ulcerirenden Cervixcarcinomas, mittelkonstanter warme. ZblGynak, 1335-1339, 1898
6. Goetze O: OertlichehomogeneUeberwärmunggesunder undkrankengleidmassen. Deutsch Z Chir 234:577-589, 1932
7. Hall PR, Schade ROK, Swimmey J: Effects of hyperthermia on bladder cancer. Br Med J 2:593-594, 1974