

Kanser Tedavisinde Hipertermi: Biyolojik Temel

Kayıhan Engin*

ÖZET. Hipertermi (HT) özellikle son 20 yılda önem kazanan bir tedavi yöntemidir. Hiperterminin oluşturduğu hücre ölümü radyasyona bağlı olandan oldukça farklıdır. G₁-fazı HT'ye en dirençli faz iken S-fazı en duyarlı olan fazdır. Bunun dışında HT aynı zamanda tümör hücrelerini düşük LET ionizan radyasyona duyarlı kılar. Isı sitotoksitesite ionizan radyasyonunkinden oldukça farklı olarak termotoleransdan, düşük pH'dan ve nutrisyonel yetersizlikten etkilenirken akut hipoksiden bağımsızdır. Isı sitotoksitesitesinde kan dolanımı da önemli rol oynar. Termotolerans ısıya ya da diğer bazı sitotoksik ajanlara maruziyet ile oluşan HT'ye karşı direnç gelişimidir. Tümör pH'sının akut olarak düşürülmesi HT'ye duyarlılığı artırır. Çoğu tümörde pH'nın düşük olması ve hipoksi nedeniyle radyoresistan olmaları HT ile radyoterapiyi kombine etmek için en güçlü temeli oluşturur. HT ayrıca birçok sitotoksik ajanın etkinliğini de artırır.

Anahtar Kelimeler .Hipertermi .radyoterapi .sitotoksitesite .radyosensitizasyon .onkoloji.

Hyperthermia In Cancer Treatment: Biological Rationale

SUMMARY. Hyperthermia (HT) has gained a great interest in the past two decades. The nature of hyperthermia-induced cell lethality is quite different from that of radiation-induced killing. The G₁-phase cells are quite sensitive. In addition to heat-induced cytotoxicity, HT sensitizes cells to low LET ionizing radiation. Unlike the response to ionizing radiation, heat cytotoxicity is influenced by thermotolerance, low pH and nutritional deprivation, but is independent of acute hypoxia. Also, blood flow influences the heating characteristics of a tumor relative to normal tissue. Thermotolerance is a non-heritable resistance to HT induced by exposure to heat and other cytotoxic agents. Cells are sensitized to HT damage by acutely lowering pH, and thermotolerance development is reduced at low pH. Reduced pH also enhances thermoradiosensitization. Since much of a tumor population is at low pH, and these tumor cells are very likely to be hypoxic and radioresistant, this offers one of the strongest reasons for combining HT with radiation therapy. HT sensitizes the cell to many cytotoxic agents and even converts some drugs that are innocuous to highly toxic.

Key Words. Hyperthermia .radiotherapy .cytotoxicity .radiosensitization .oncology.

HT bir tedavi yöntemi olarak eski olmakla birlikte, son yirmi yılda modern anlamda yerini bulmaktadır. Busch ilk olarak HT ile kanser arasındaki ilişkiyi ortaya koymuştur¹. A.B.D.'nde HT'ye ilgi Westra ve Dewey'in 1971 yılında memeli hücrelerde HT'nin etkilerini modern anlamda inceleyen araştırmaları ile başlamıştır². Daha sonra HT ve diğer yöntemler ile kombinasyonu üzerine yoğun araştırmalar başlamıştır. Bugüne değin hipertermik onkolojide 6 uluslararası sempozyum düzenlenmiştir ve Kuzey Amerika'da, Avrupa'da, Japonya'da ve Çin'de bilimsel hipertermi araştırma toplulukları oluşmuştur. Bu kuruluşların ortak yayın organı olan "International Journal of Hyperthermia" 9. yılındadır.

Hipertermi Sitotoksitesitesi

HT ile oluşan hücre ölümü radyasyonunkinden oldukça farklıdır. Hücre siklusunda G₁-fazı HT'ye en dirençli faz iken S-fazı en duyarlı olan fazdır^{2,3}. Böylece HT düşük LET radyasyonun etkisine tamamlayıcı bir etki oluşturur. Asenkronoz popülasyonda hücre ölümü ve doku reaksiyonları radyasyondan sonra gelişenden çok daha önce ortaya çıkar⁴. HT ayrıca hücre ve dokuları radyasyona duyarlı hale getirir. Hücrel radyasyona bağlı ölüm DNA hasarı sonucu olur ve kromozom değişiklikleri ve üreme bütünlüğünün kaybolması ile kendini gösterir. HT etkileri ise protein ve/veya lipidlerdeki değişim sonucudur^{5,6}. DNA'ya BrdUrd katılımı ile radyasyona hassaslaşmayı sağlarken, HT etkilerinde değişiklik yapmamıştır³. Ancak HT replikon başlatılmasını ve

* Dr.; Uludağ Ü. Tıp Fak. Radyoloji ABD
Geliş Tarihi: 11.1.1993
Kabul Tarihi: 19.4.1993

zincir uzatılmasını durdurarak DNA sentezini azaltmaktadır^{3,7}.

Hücreler, lokal anestetikler (prokain, lidokain, etanol) gibi membran üzerine etkili ajanlarla ve düşük pH ve beslenme bozukluklarıyla HT'ye hassaslaşırlar^{6,8,9}. Ancak HT'ye cevap akut hipoksiden etkilenmez¹⁰. Hücrede deuterium oxide ve glycerol'ün bulunması HT etkilerine karşı koruyucudur¹¹. HT cevabını değiştiren faktörlerin protein stabilitesini etkileyen ajanlar olduğu dikkati çekmektedir⁵. Ayrıca HT'nin malign değişim oluşturmadığı ve çok zayıf bir mutajenik olduğu da bilinmektedir¹². HT metabolizmayı ve makromoleküler sentezi yavaşlattığı gibi sitoskeletal sistemde de değişikliklere yolaçar¹³.

Termal Doz

Farklı kliniklerde uygulanan tedavi sonuçlarının karşılaştırılması için bir termal maruziyet ünitesinin yada termal dozun ortaya konması çok önemlidir. Saparetto ve Dewey hücre ölümü için inaktivasyon enerjisi temelinde bir termal doz ünitesi ortaya koymuşlardır¹⁴. Buna göre 43°C'deki eşdeğer dakikaları (t 43; minEq 43°C) aşağıdaki formülle hesaplamışlardır;

$$\text{Eq}43^\circ\text{C} = tR (43-T) \quad t=\text{zaman}, T=\text{ısı}$$

ve $T > 43^\circ\text{C}$ için $R=0.5$ ve $T < 43^\circ\text{C}$ için $R=0.25$

Termotolerans

Termotolerans irsi olarak aktarılamayan, ısı ya da diğer bazı sitotoksik ajanlarla (arsenik, Adriamycin, etanol) oluşturulan HT'ye karşı dirençdir¹⁵. Genellikle $< 43^\circ\text{C}$ ısılarla maruziyet sırasında 2-3 saat içinde gelişir ancak $> 43^\circ\text{C}$ ısılarda gelişmez. Gelişen termotoleransın derecesi ısıya ve oluşan HT hasarının miktarına bağlıdır. Termotolerans genellikle sonraki 60-100 saat içinde kaybolur¹⁶. 43°C üzerindeki ısılarda termotolerans bulunmayışı HT tarafından protein sentezinin engellenmesiyle ilgilidir¹⁷. HT sonrasında sentez edilen ilk proteinler ısı şok proteinleridir (HSP). HSP'lerin sentezi termotolerans gelişimi ile çok yakından ilgilidir ve HSP 70, 87 ve 110 ile iyi bir korelasyon gösterilmiştir^{18,19}. İnsandada normal dokuların ve iyi perfüze olan tümör hücrelerinin termotolerans geliştirebildikleri konusunda fikir birliği vardır. Üç klinik çalışma haftada bir kez verilen HT ile iki kez verilen arasında elde edilen sonuçlar açısından bir farklılık göstermemiştir²⁰⁻²².

"Stepdown Heating" (Basamaklı Isı)

Hücrelerin çok kısa bir süre 43°C 'den yüksek ısıya maruz bırakıldıktan sonra 43°C 'nin altındaki ısılarla duyarlı hale getirilmelerine "Stepdown heating" (SDH) denir²³. SDH termotoleransın engellenmesinin bir sonucudur.

pH

Hücre pH'sı akut olarak düşürüldüğünde hücreler HT etkilerine karşı duyarlı olurlar ve düşük pH'da termotolerans gelişimi azalır²⁴. Düşük pH aynı zamanda termoradyosensitizasyonu da artırır²⁵. Tümör hücrelerinin büyük kısmının düşük pH'da olması ve bu hücrelerin muhtemelen hipoksik ve radyoresistan olmaları HT ile radyoterapiyi kombine etmek için en güçlü temeli oluşturur²⁶. Hayvan tümörleri ve hücre kültürlerinden elde edilen sonuçlar, kronik olarak hipoksik ve asidik olan hücrelerde düşük pH'ya adaptasyon nedeniyle HT'ye hassaslaşmanın oluşmadığını göstermektedir²⁷. Bu yüzden klinikte glukoz verilmesi ile akut olarak pH'nın düşürülmesi önemli bir HT hassaslaştırma yöntemi olabilir²⁸.

Kan dolanımı

Tümörlerdeki yeni damarlanmalar artan ısıya normal dokulardaki kan damarları gibi cevap veremezler ve kan dolanımlarındaki bu farklılıkta selektif tümör ısıtılmasını sağlayabilir²⁹.

Radyosensitizasyon

Direkt ısıya bağlı sitotoksisite yanında, HT hücreleri düşük LET ionizan radyasyona karşı duyarlandırırlar. Direkt HT sitotoksisitesi üzerine etkili faktörler termal radyosensitizasyon üzerine de etkili olabilirler. Radyasyon cevabı üzerinde 43°C 'den yüksek ısılarda en belirgin etki hassaslaşmadır ki bu dozda bir azalmaya yolaçar. 42.5°C 'den düşük ısıda 1 saatin altında maruziyet ise radyasyon sağkalım eğrisinde "shoulder"ın kaybolmasına yolaçar³⁰. Orta derecedeki HT dozlarında primer etki yine "shoulder" üzerindedir ve S-fazındaki hücrelerde G_1 -fazındakilere göre daha fazla bir sensitizasyon gösterir. Bu dozlar aynı zamanda radyasyon tarafından oluşturulan subletal yada potansiyel letal hasarın ve DNA hasarının tamirini önler³¹. Burada rol oynayan mekanizma esas olarak HT'ye bağlı olarak gelişen protein denatürasyonudur⁷.

Genel olarak düşük ısılarda primer etki radyasyon hasarının tamirinin engellenmesidir ve HT'nin radyoterapiden sonra verilmesi daha uygundur. Daha yüksek ısılarda ise temel etki HT hasarıdır ve HT radyoterapiden önce verilmelidir³⁰. Bugün klinik uygulamada en çok kullanılan HT'nin radyoterapiden sonra verilmesidir. Klinik olarak en yüksek oranda termoradyosensitizasyon yüksek HT dozlarında, büyük radyasyon fraksiyonları ile ve her iki yöntemin hemen arka arkaya uygulanması ile sağlanabilir.

Hipoksik hücre duyarlandırıcıları

HT, misonidazole gibi elektron afirik radyasyon duyarlandırıcılarının sitotoksitesini hipoksik hücrelerde dramatik bir şekilde artırır³². Bunun nontoksik ısılarda sağlanabiliyor olması da çok önemlidir. Misonidazole ve HT kombinasyonu in vivo çok az bir etki göstermesine karşın, radyasyon da tedaviye eklendiğinde çok önemli terapötik kazançlar bildirilmiştir. Metronidazole, HT ve kemoterapi kombinasyonunda birçok merkezde araştırılmaktadır³³.

Kemosensitizasyon

HT hücreleri birçok kemoterapötik ajana karşı duyarlandırır ve hatta bazı direkt sitotoksik etkisi olmayan ilaçları yüksek oranda toksik hale çevirir^{3,4}. Kemosensitizasyon alkalan ajanlarda reaksiyon hızının artırılması, Adriamycin gibi interkalasyon yapan antibiotiklerde permeabilitenin artırılması ya da bleomycinde tamirin azaltılması şeklinde olur. 37°C nontoksik olan bazı ilaçlar 43°C'de yüksek oranda sitotoksik hale gelebilirler. Bunlara iki örnek amphotericin B ve mercaptoethylamine (MEA) yada AET [S-(2-aminoethyl) isothiuronium bromide hydrochloride] gibi sulfhydral radyoprotektörleridir. HT ile en ümit verici kemosenstizasyon alkalan ajanlar ve cisplatinum ile elde edilebilmektedir. HT ve kemoterapinin eş zamanlı verilmesi etkiyi arttırmaktadır.

Dr. Kayıhan ENGIN

Thomas Jefferson University
Dept. of Radiation Oncology & Nuclear Medicine
Bodine Center for Cancer Treatment
Philadelphia, PA 19107-5097 U.S.A

Kaynaklar

1. Busch W: Über den einfluss welchen heftigere erysipein zuweilen auf organisierte neubildungen amiben. Verhandlungen des naturhistorischen Vereines der preussischen Rheinlande und Westphalens 23:28-30, 1866
2. Westra A, Dewey WC: Variation in sensitivity to heat shock during the cell-cycle of Chinese hamster cells in vitro. Int J Radiat Biol 19:467-477, 1971
3. Dewey WC, Westra A, Miller HH: Heat-induced lethality and chromosomal damage in synchronized Chinese Hamster Cells treated with 5-bromodeoxyuridine. Int J Radiat Biol 20:505-520, 1971
4. Law MP, Ahier RG, Field SB: The response of the mouse ear to heat applied alone or combined with x-rays. Br J Radiol 51:132-138, 1978
5. Lepock JR, Cheng KH, Al-Qysi H, Kruuv J: Thermotropic lipid and protein transitions in Chinese hamster lung cell membranes: Relationship to hyperthermic cell killing. Can J Biochem Cell Biol 61:421-427, 1983
6. Yatvin MB: The influence of membrane lipid composition and procaine on hyperthermia death of cells. Int J Radiat Biol 32:513-521, 1977

7. Wong RSL, Dewey WC: Effect of hyperthermia on DNA synthesis. IN: Hyperthermia in Cancer Treatment. Vol.1, LJ Anghileri, J Robert, Eds., CRC Press, Boca Raton, FL, pp 79-92, 1986
8. Coss RA, Dewey WC: Heat sensitization of G1- and S-phase cells by procaine hydrochloride. Radiat Res 92:615-617, 1982
9. Li GC, Shiu EC, Hahn GM: Similarities in cellular inactivation by hyperthermia or by ethanol. Radiat Res 82:257-268, 1980
10. Gerweck LE, Nygaard TG, Burlett M: Response of cells to hyperthermia under acute and chronic hypoxic conditions. Cancer Res 39:966-972, 1979
11. Fisher GA, Li GC, Hahn GM: Modification of the thermal response by D20: Cell survival and the temperature shift. Radiat Res 92:530-540, 1982
12. Harisiadis L, Miller RC, Harisiadis S, Hall EJ: Oncogenic transformation and hyperthermia Brit J Radiol 53:479-482, 1980
13. Streffer C: Metabolic changes during and after hyperthermia. Int J Hyperther 4:305-319, 1985
14. Sapareto SA, Dewey WC: Thermal dose determination in cancer therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 10:787-800, 1984
15. Henle KJ, Dethlefsen LA: Heat fractionation and thermotolerance: A review. Cancer Res 38:1843-1851, 1978
16. Henle KJ, Bitner AF, Dethlefsen IA: Induction thermotolerance by multiple fractions in Chinese hamster ovary cells. Cancer Res 39:2486-2491, 1979
17. Henle KJ, Leeper DB: Modification of the heat response and thermotolerance by cycloheximide, hydroxyurea and lucanthone in CHO cells. Radiat Res 90:339, 1982
18. Li GC, Laszlo A: Thermotolerance in mammalian cells: a possible role for heat shock proteins. In: Changes in Gene Expression in Response to Environmental Stress. Atkinson BG, Walden DB, Eds., Academic Press, N.Y., pp 227-254, 1985
19. Li GC: Elevated levels of 70.000 dalton heat shock protein in transiently thermotolerant Chinese hamster fibroblasts and in their stable heat-resistant variants. Int J Radiat Oncol Biol Phys 11:165-177, 1985
20. Emami B, Myerson RJ, Cardenas H, Paris KG, Perez CA, Straube W, Leybovich L, Mildenerger M, Kuske RR, Devineni VR, Kucik N: Combined hyperthermia and irradiation in the treatment of superficial tumors: Results of a prospective randomized trial of hyperthermia fractionation (1/wk vs 2/wk). Int J Radiat Oncol Biol Phys 24:145-152, 1992
21. Engin K, Tupchong L, Moylan DJ, Alexander GA, Waterman FM, Komarnicky L, Nerlinger RE, Leeper DB: Randomized trial of once-weekly vs twice-weekly hyperthermia treatments in thermoradiotherapy of superficial tumors. Int J Hyperther 9(3):327-340, 1993
22. Kapp DS, Petersen IA, Cox RS, Hahn GM, Fessenden P, Prionas SD, Lee ER, Meyer JL, Samulski TV, Bagshaw MA: Two or six hyperthermia treatments as an adjunct to radiation therapy yield similar tumor responses: Results of a randomized trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 19:1481-1495, 1990
23. Henle KJ, Leeper DB: Combinations of hyperthermia (40°, 45°C) with radiation. Radiology 121:451-454, 1976
24. Nielsen OS, Overgaard J: Effect of extracellular pH on thermotolerance and recovery of hyperthermic damage in vitro. Cancer Res 39:2772-2778, 1979
25. Holahan EV, Highfield DP, Holahan PK, Dewey WC: Hyperthermic killing and hyperthermic radiosensitization in Chinese hamster ovary cells: Effects of pH and thermal tolerance. Radiat Res 97:108-131, 1984

26. Wike-Hooley JL, Haveman J, Reinhold HS: The relevance of tumor pH to the treatment of malignant disease-A review. *Radiother Oncol* 2:343-366, 1984

27. Hahn GM, Shiu EC: Adaptation to low pH modifies thermal and thermal-chemical responses of mammalian cells. *Int J Hyperther* 2:370-387, 1986

28. Thistlethwaite AJ, Alexander GA, Moylan III DJ, Nerlinger RE, Leeper DB: Modification of human tumor pH by elevation of blood glucose. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 13:603-610, 1987

29. Waterman FM, Nerlinger RE, Moylan II DJ, Leeper DB: Response of human tumor blood flow to local hyperthermia. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 13:75-82, 1987

30. Henle KJ, Leeper DB: The modification of radiation damage in CHO cells by hyperthermia at 40° and 45°C. *Radiat Res* 70:415-24, 1977

31. Li GC, Evans RG, Hahn GM: Modification and inhibition of repair of potentially lethal X-ray damage by hyperthermia. *Radiat Res* 67:491-501, 1976

32. Stratford IJ: Hyperthermia and hypoxic cell radiosensitizers in combination. In: *Hyperthermia in Cancer Treatment* Vol. I, LJ Anghileri, J Robert, Eds., CRC Press, Boca Raton, FL, pp 151-167, 1986

33. Falk RE, Moffat FL, et al: Effect of radiofrequency hyperthermia on human neoplasms when used with adjuvant metronidazole. *Surg Gynecol Obstet* 157:505-511, 1983

34. Hahn GM: Potential for therapy of drugs and hyperthermia. *Cancer Res* 39:2264-2268, 1979