

С.П. Осинский

Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии  
им. Р.Е. Кавецкого  
НАН Украины, Киев, Украина

**Ключевые слова:** гипертермия (локальная, общая), эффективность применения, противоопухолевая терапия, механизмы действия.

## ГИПЕРТЕРМИЯ В КЛИНИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ (по итогам 20-й ежегодной конференции Европейского общества гипертермической онкологии (ESHO))

**Резюме.** Обсуждению текущих проблем применения гипертермии (ГТ) и разработке путей их решения была посвящена 20-я ежегодная конференция Европейского общества гипертермической онкологии, которая состоялась в Бергене (Норвегия) в мае 2002 г. Анализируя представленные доклады и результаты дискуссий, можно сделать вывод, что ГТ, как локальная, так и особенно общая, остается в центре внимания онкологов. Отмечено повышение интереса к общей ГТ, получившей новое техническое обеспечение. Привлекают внимание данные об эффективности применения общей ГТ для лечения ряда неонкологических заболеваний. В целом можно констатировать, что ГТ остается одним из эффективных модификаторов традиционной противоопухолевой терапии, который, благодаря новым техническим решениям и фундаментальным данным о механизмах действия тепла на клетки и ткани, занимает прочное место в арсенале современных терапевтических средств.

Среди разнообразных модификаторов противоопухолевой терапии особое место занимает гипертермия (ГТ): локальная или регионарная — селективный нагрев опухолевой ткани до 43–44 °С и общая — нагрев тела больного до 41,5–42 °С. За последние три десятилетия в клиниках почти 30 стран мира более чем у 25 000 больных онкологического профиля применяли ГТ в комбинации с традиционными методами и средствами, в частности химиотерапией (ХТ) и/или лучевой терапией (ЛТ), что способствовало повышению показателя 5-летней выживаемости в 2–2,5 раза [1, 2].

В настоящее время ГТ интенсивно применяют в клиниках США, Японии, Южной Кореи, Китая, Индии, Франции, Германии, Италии, Нидерландов, Норвегии, России, Беларуси, Казахстана, Узбекистана. В Украине метод ГТ применяют с 1981 г. благодаря инициативе ученых Института экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины и Института онкологии АМН Украины [3]. За это время более 600 больных лечили с применением метода локальной ГТ в сочетании с ХТ и/или ЛТ. Ученые, занимающиеся проблемами ГТ, объединены в несколько активно функционирующих международных обществ гипертермической онкологии, регулярно проводят симпозиумы и конгрессы, издают специализированный научный журнал «International Journal of Hyperthermia» [2, 4, 5]. Следует отметить, что в последнее время значительно возрос интерес

онкологов к ГТ, что объясняется появлением новых технических возможностей как для нагрева опухоли, так и для температурного контроля. В настоящее время проверка эффективности применения ГТ в сочетании с ХТ и/или ЛТ осуществляется в соответствии с протоколами I или II фазы (более 17 исследований) и III фазы клинических испытаний (16 исследований). Как у взрослых, так и у детей среди злокачественных опухолей, которые подвергаются воздействию ГТ, следует выделить меланому, опухоли головы и шеи, рак молочной железы, рак органов брюшной полости, опухоли мочеполовой системы, глиобластому, саркомы мягких тканей.

Обсуждению текущих проблем применения ГТ и разработке путей их решения была посвящена 20-я ежегодная конференция Европейского общества гипертермической онкологии, которая состоялась в Бергене (Норвегия) в мае 2002 года. Основным итогом конференции является то, что на сегодня ГТ признана одним из наиболее эффективных модифицирующих методов комплексного лечения больных онкологического профиля [6]. Представляется целесообразным рассмотреть основные результаты разработок в области ГТ, представленные на конференции и обсуждавшиеся в рамках «круглого стола», которые наиболее четко характеризуют главные проблемы и тенденции развития этого направления онкологической науки.

Прежде всего необходимо отметить лекцию профессора R.D. Issels (Германия), посвященную об-

суждению роли белков в развитии теплового шока (БТШ), в частности их участию в иммунных реакциях организма и значению в клинических эффектах ГТ. Как известно, БТШ представляют собой группу высококонсервативных белков, которые участвуют как в биохимических (сворачивание и транслокация белковых молекул), так и в физиологических (клеточный цикл, пролиферация, дифференцировка) внутриклеточных процессах. Синтез БТШ индуцируется в ответ на практически любой стресс, в том числе на тепловое воздействие, каковым является искусственная ГТ. При тепловом шоке БТШ могут экспрессироваться на клеточной поверхности или, попадая во внеклеточное пространство, индуцировать иммунные реакции. БТШ являются иммунодоминантными молекулами, и значительная часть иммунных реакций на различные патогены опосредуется пептидами, производными БТШ. БТШ были предложены в качестве средства противоопухолевой терапии. Находясь на поверхности опухолевой клетки, они могут функционировать посредством активации естественных киллеров и  $\gamma/\delta$  Т-клеток; как антигенрепрезентирующие молекулы — осуществлять специфические иммунные реакции, выступая шаперонами для пептидов. Обнаружено, что БТШ могут действовать в качестве своеобразных «сигналов опасности» для инициации естественных иммунных реакций. Показано также, что БТШ-пептидные комплексы во внеклеточной среде играют регуляторную роль как для адаптивных, так и естественных иммунных реакций, что свидетельствует о перспективности создания противоопухолевых вакцин на основе БТШ. Примечательно, что одна из таких вакцин (БТШ Gp96) уже проходит клинические испытания. В настоящее время становятся понятными механизмы иммуномодулирующего действия ГТ, которое известно сравнительно давно. Установлено, в частности, что при нагреве опухоли до температуры около 42 °С и выше индуцируется экспрессия БТШ70, сопровождаемая возникновением локальных некрозов, приводящих к выходу БТШ во внеклеточную среду, созреванием дендритных клеток и появлением ассоциативных пептидов. На сегодняшний день индукцию экспрессии БТШ рассматривают в качестве нового подхода к созданию методов прямой активации иммунной системы и расширению показаний для клинического применения ГТ. Следует заметить, что впервые на иммунный аспект применения ГТ указал W.B. Coley еще в 1893 г., о сочетанном же применении ГТ и иммуномодуляторов сообщили M. Urano и соавторы в 1978 г. [8]. В настоящее время это направление исследований в области применения ГТ получает свое дальнейшее развитие на основе современных достижений науки.

Все больший интерес онкологов привлекает применение различных модификаторов микроокружения опухолевых клеток, которые повышают их чувствительность как к ГТ, так и к обычным цитоста-

тическим агентам. Особое внимание уделяется веществам, способным тормозить внутриопухолевый кровоток, поскольку это способствует задержке тепла в опухоли и его гомогенному распределению по всему объему опухоли. M. Horsman и соавторы (Дания) применили агенты, разрушающие сосуды опухоли, в частности комбретастатин А-4, флавоноусную кислоту и ее производные. На перевивных опухолях молочной железы мышей было установлено, что противоопухолевый эффект облучения в сочетании с локальной ГТ значительно усиливался в тех случаях, когда комбинированному воздействию предшествовало введение указанных агентов. Фактор изменения дозы при температуре в опухоли всего 41,5 °С составил при этом 1,85. Это весьма обнадеживающий результат, так как основной проблемой успешного применения ГТ остается негомогенность распределения температуры в опухоли: от 40–41 °С до 43–44 °С в хорошо и плохо кровоснабжаемых участках соответственно.

Клиническим подтверждением эффективности модификации микроокружения опухолевых клеток явились обобщающие данные В.С. Процька и соавторов (Украина) о результатах лечения больных с опухолями головы и шеи с помощью радиохимиотерапии, дополненной локальной ГТ и инфузией раствора глюкозы в сосуды, питающие опухоль. Авторы пришли к выводу, что на фоне снижения рН опухолевой ткани значительно повысился противоопухолевый эффект комбинированного воздействия: полная регрессия опухоли достигнута в 82% случаев по сравнению с 56%; продолжительность безрецидивного периода составила 11 мес по сравнению с 5,5 мес; 3- и 5-летняя выживаемость — соответственно 62,8% по сравнению с 49,6% и 29,8% по сравнению с 10,5% в группах больных, которым проводили и не проводили инфузию глюкозы.

К. Morita и соавторы (Япония) применили термочувствительные липосомы (40 °С), содержащие доксорубин (Докс). В экспериментах на крысах с перевивной рабдомиосаркомой не выявлено принципиальных отличий в величине противоопухолевого эффекта при сочетанном применении ГТ с обычным Докс или с Докс, заключенным в липосомы. В то же время наименее выраженный общетоксический эффект термохимиотерапии был отмечен в группе животных, получавших Докс в липосомах. Следует заметить, что идея о комбинированном применении ГТ с химиотерапевтическими препаратами, заключенными в липосомы, температура фазового перехода которых выше физиологической, была высказана довольно давно [7], однако до настоящего времени этот весьма перспективный метод термохимиотерапии еще не получил клинического применения.

Оригинальный способ комбинированного воздействия на опухоль был предложен D. Kelleher и соавторами (Германия), которые совместили фотодинамическую терапию (ФДТ) с локальной ГТ. Ав-

## МЕЖДУНАРОДНЫЙ ОПЫТ

торы метода вводили крысам с перевивной DS-саркомой аминолевуленовую кислоту, фотосенсибилизацию которой осуществляли с помощью света галогеновой лампы с определенной длиной волны, и последующей локальной ГТ при температуре около 43 °С. Противоопухольевый эффект комбинированного воздействия оказался в 4–5 раз выше по сравнению с таковым только ФДТ или ГТ.

Ученые Мюнхенского университета М. Schlemmer и соавторы (Германия) представили результаты III фазы рандомизированного исследования, в котором определяли эффективность применения ГТ при лечении больных с саркомами мягких тканей (стадия II–III, размеры опухоли более 5 см). Установлено, что сочетание предоперационной ХТ (этопозид, ифосфамид, доксорубин) с региональной ГТ (аппарат BSD 2000, при температуре 42 °С в течение 60 мин) с выполнением в дальнейшем операции и проведением повторной термохимиотерапии существенно улучшало результаты лечения больных по сравнению с таковыми после комплексного лечения без применения ГТ: из общего числа больных, получивших ГТ, у 40% в течение 5 лет не отмечен рецидив заболевания, общая 5-летняя выживаемость составила 49%.

R. Wessalowski и соавторы (Германия) проводили региональную радиочастотную ГТ 21 больному (в возрасте от 13 мес до 23 лет) с рецидивными неоперабельными опухолями из зародышевых клеток. ХТ (ифосфамид, этопозид, цисплатин) комбинировали с ГТ (42–44 °С в течение 1 ч). Реакция опухоли получена в 71% случаев, при этом у 10 больных отмечена полная регрессия опухоли. У части пациентов удалось выполнить хирургическое вмешательство.

M.S. Kim и соавторы (Корея) провели лечение 94 больных с гепатоцеллюлярной карциномой с применением ГТ (40–41 °С в течение 60 мин) в сочетании с облучением (СОД 20 Гр). У всех больных размер опухоли составлял более 10 см в наибольшем диаметре, ранее проводившиеся им ХТ и/или внутриартериальная эмболизация были неэффективны. Медиана выживаемости пациентов составила 6,3 мес, выживаемость — 11,3 мес, один больной жив на протяжении 67 мес. В группе больных, которым назначили традиционную паллиативную терапию, выживаемость составила всего 1–3 мес.

B. Schem и соавторы (Норвегия) отметили, что применение у больных раком шейки матки (стадия IIВ–IVА) ЛТ в сочетании с цисплатином и ГТ («BSD 2000»; 41,2 °С в течение 60 мин) является эффективным. Предварительные результаты оказались весьма обнадеживающими: 16 из 19 больных живы на протяжении 0–25 мес (в среднем 9 мес) без рецидива заболевания.

H. Takahasi и соавторы (Япония) представили результаты использования интерстициальной ГТ при лечении 36 больных с глиомами головного мозга (18 — с глиобластомой и 18 — с анапластической ас-

троцитомой) в сочетании с внешним облучением (СОД 60 Гр). Хирургическое лечение больным не проводили. С помощью радиочастотных антенн (13,56 МГц) в опухоли создавалась температура около 42 °С, при этом авторы отметили, что не у всех пациентов удалось достичь такой температуры. Анализируя полученные результаты и сопоставляя их с уровнем температуры в опухоли, авторы пришли к выводу, что величина температуры в опухоли значительно влияет на результат лечения. Было также установлено, что медиана выживаемости больных, у которых температура в опухоли достигала в среднем 42 °С, составила 11 мес, что на 4 мес больше таковой больных, внутриопухольевая температура у которых была ниже 42 °С.

Были представлены результаты лечения больных раком прямой кишки с метастазами в печени с использованием разных схем, включающих ГТ. M. Romano и соавторы (Италия) для лечения 8 больных с первичным раком прямой кишки и метастазами в печени применили сложную комбинацию облучение + ХТ + региональная ГТ. У 37,5% больных достигнута полная регрессия первичной опухоли, у 25% — регрессия метастатических лимфатических узлов. Наблюдение за больными на протяжении 15 мес позволило установить, что 5 из них живы, причем у 2 — признаки заболевания отсутствуют, 3 больных умерли. Украинские онкологи (Касьяненко И.В. и соавторы) применили радиочастотную региональную ГТ в сочетании с ХТ для лечения больных раком прямой кишки с метастазами в печени и получили следующие результаты: количество полной и частичной регрессии метастатических узлов в печени составило 33% против 0, выживаемость больных — 14,8 против 6,7 мес в группе пациентов, не получавших ГТ. Средняя продолжительность жизни больных, лечившихся с применением ГТ, составила 25 мес.

M. Romano и соавторы (Италия) применили ЛТ и ХТ в сочетании с локальной ГТ у 27 больных с опухолями прямой кишки стадии Т3–Т4, при этом у 3 из них опухоли были неоперабельными. Больные хорошо переносили комбинированное воздействие, через 4 нед после его окончания по данным ультразвукового исследования обнаружено значительное уменьшение размеров опухоли, хотя стадия заболевания не была изменена. Все больные прооперированы и находятся под наблюдением на протяжении 11 мес, признаки локального рецидива не выявлены.

Представляют интерес предварительные результаты применения региональной ГТ в сочетании с облучением в лечении 49 больных раком предстательной железы стадии Т3–4 без региональных и отдаленных метастазов (Romano M. et al., Италия). Через 1 мес после окончания лечения авторы отметили значительное снижение уровня антигена, специфического для предстательной железы (PSA). Во время наблюдения за больными на протяжении 28 мес выявлено повышение уровня PSA у 2 боль-

ных и появление метастазов в костях — у 3. Заключение об эффективности применения ГТ в сочетании со стандартной схемой облучения для лечения больных данной категории еще предстоит сделать.

P. Wust и соавторы (Германия) представили предварительные результаты клинической проверки «гибридной» системы, которая совмещает магнитно-резонансный томограф и аппарат для региональной ГТ и предназначена для неинвазивного мониторинга внутриопухолевой температуры во время сеанса ГТ. Установлено, что у 60% больных удается реально оценивать температурный профиль опухоли, хотя имеется ряд технических проблем, над устранением которых авторы продолжают работать.

Особый интерес вызвали сообщения о разработках методов общей ГТ и о результатах ее клинического применения. Необходимо отметить, что в последние годы значительно увеличилось число клиник, в которых общую ГТ используют в схемах комплексного лечения больных онкологического профиля, а также и для лечения больных с неонкологической патологией. Последнее объясняется результатами многих исследований, в которых было обнаружено, что при температуре 39–41 °С в тканях организма активируется микроциркуляция, усиливаются питание и метаболизм клеток и тканей, ускоряется проводимость в периферических нервах, снижается тонус мышц. Отмечена также реактивация хронического воспаления, которое становится острым, что инициирует соответствующие процессы самовосстановления в организме, в частности восстановление нормальных иммунных реакций.

V. Hildebrandt и соавторы (Германия) представили результаты применения общей ГТ в клиниках Германии на основе стандартизованных протоколов. В большинстве клиник используют аппарат для инфракрасной общей ГТ «IraTherm 2000» (Германия), который позволяет нагревать тело пациента до температуры около 39–42 °С. Общую ГТ проводят под общей анестезией, в ряде случаев в условиях управляемого дыхания. Разработаны показания и противопоказания к применению общей ГТ, требования к медицинскому обеспечению проведения процедуры. В настоящее время для лечения больных с онкопатологией, в большинстве случаев с отдаленными метастазами, используют следующий режим общей ГТ: температура 41,8–42 °С (центральная вена и прямая кишка) в течение 60 мин. Общий нагрев сопровождается введением химиотерапевтических препаратов, в ряде случаев иммуномодуляторов.

V. Schem и соавторы (Норвегия) представили результаты лечения больных с опухолями яичника, неходжкинской лимфомой и раком молочной железы с применением общей ГТ и ХТ. Больные удовлетворительно переносят процедуру, осложнений или побочных эффектов не отмечено, предварительные результаты свидетельствуют о заметном повышении противоопухолевого эффекта сочетан-

ной терапии. E. Klanner и соавторы (Германия) сообщили об успешном применении общей ГТ в сочетании с ХТ у больной с рецидивной трофобластической опухолью, резистентной к ХТ.

V. Strobl и соавторы (Германия) применили общую ГТ для лечения больных с рецидивом рака яичника после проведенной ХТ. В исследовании, выполненном по программе II фазы клинических испытаний, было установлено, что комбинация общей ГТ (41,8 °С в течение 1 ч) с карбоплатином и ифосфамидом хорошо переносится больными, является безопасной и эффективной. Проведение комбинированного лечения позволило достичь частичной ремиссии у 14% больных, стабилизации процесса — у 29%. Медиана выживаемости без прогрессирования заболевания составила 9,2 мес, общая выживаемость — 13,7 мес. При этом следует отметить, что способность общей ГТ преодолевать химиорезистентность опухолей уже была отмечена ранее. В частности, в 2001 г. были опубликованы результаты успешного применения общей ГТ с карбоплатином при лечении больных с резистентными к препаратам платины опухолями яичника [9].

Анализируя данные представленных докладов, результаты дискуссий и обмена информацией, можно сделать вывод, что ГТ, как локальная, так и особенно общая, продолжает находиться в центре внимания онкологов. Отмечается несомненное возрастание интереса к общей ГТ, которая получила новое техническое обеспечение. Обращают на себя внимание данные об эффективности применения общей ГТ для лечения пациентов с целым рядом неонкологических заболеваний. В целом можно констатировать, что ГТ — один из эффективных модификаторов традиционной противоопухолевой терапии, который на основе новых технических решений и новых данных о механизмах действия тепла на опухолевые и непораженные клетки занимает прочное место в арсенале современных терапевтических средств.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Falk MH, Issels RD. Hyperthermia in oncology. *Int J Hyperthermia* 2001; 17: 1–18.
2. Осинський СП, Ганул ВЛ, Касьяненко ІВ та ін. Мікрохвильова гіпертермія у комбінованому лікуванні онкологічних хворих: 20-річний досвід та проблеми розвитку. В: Шляхи та перспективи розвитку експериментальної онкології в Україні. Київ: ДІА, 2001, 212–8.
3. Osinsky S, Shidnia H. The 20<sup>th</sup> anniversary of the International Clinical Hyperthermia Society (ICHS): experimental and clinical experience. *Exp Oncology* 2000; 22: 95–6.
4. Nielsen OS, Horsman M, Overgaard J. A future for hyperthermia in cancer treatment? *Eur J Cancer* 2001; 37: 1587–9.
5. van der Zee J. Heating the patient: a promising approach? *Ann Oncology* 2002; 13: 1173–84.
6. Abstracts Book of the 20<sup>th</sup> Annual Meeting of the European Society for Hyperthermic Oncology, Bergen, Norway, May 23–25, 2002.
7. Weinstein JN, Magin RL, Yatvin MB, Zahareo DS. Liposomes and local hyperthermia: selective delivery of methotrexate to heated tumors. *Science* 1979; 204: 188–91.

8. **Klostergaard J, Tomasovic ST.** Hyperthermia and biological response modifiers. In: Hyperthermia and Oncology, eds. by Urano M and Douple E. Utrecht: VSP, 1994; 4: 219–58.

9. **Westermann AM, Grosen EA, Katschinski DM, et al.** A pilot study of whole body hyperthermia and carboplatin in platinum-resistant ovarian cancer. Eur J Cancer 2001; 37: 1111–7.

**HYPERTHERMIA IN CLINICAL ONCOLOGY:  
CURRENT STATE OF THE PROBLEM  
(conference summary: the 20<sup>th</sup> annual  
meeting of the European Society for  
Hyperthermic Oncology (ESHO))**

*S.P. Osinsky*

**Summary.** *The hyperthermia (HT) application in the combined treatment of human tumor remains an unresolved but intriguing problem of biological and clinical science. The annual meeting of ESHO has dedicated to the discussion of both current results and new approaches of HT using in the clinical trials. The clinical application of HT is moving steadily and logically forward with rates of development of new basic knowledge, technical solutions, and therapeutic results. The benefit has been obtained in some clinical trials combined of local and regional HT with radiation and drugs. Some technical possibilities has been appeared for both the heating of*

*deep-seated tumors and invasive monitoring of tumor temperature. The interest of investigators are focused on the heat shock proteins which can be used for the enhancing of immunomodulatory effect of HT. The chemical modifiers of tumor microenvironment allow to enhance the efficacy of HT action as well as clinical outcome. The whole-body HT is very actively developed within last years demonstrating the positive results in the treatment of oncological and some non-oncological diseases. The analysis of presented results and round-table discussions allow to conclude that HT has given a new impact for the development to take the right stand in the combined therapy of some human diseases.*

**Key Words:** hyperthermia (local, total), efficacy of application, antitumor therapy, mechanisms of action.

**Адрес для переписки:**

Осинский С.П.

03022, Киев, ул. Васильковская, 45

Институт экспериментальной патологии,  
онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого  
НАН Украины, отдел модификации противо-  
опухолевой терапии