

Bengt W Johansson, docent, hjärt–lungkliniken, sektionen för kardiologi, Universitetssjukhuset MAS, Malmö

Breddat intresse för kyla som terapeutiskt hjälpmedel

II Serien Hypotermi i Läkartidningen har av utrymmesskäl måst begränsas. Således har intressanta epidemiologiska fynd om relationen mellan yttertemperatur och sjukdomsfrekvens inte tagits med, t ex Staffan Gyllerups diskussion om kyla som riskfaktor för dödlighet i koronarsjukdom [1] eller Eurowinter Group, som konstaterade ett samband mellan dödlighet och temperatur i hela Europa [2], något som bekräftats för dödlighet i akut hjärtinfarkt och slaganfall även i andra delar av världen [3]. Inte heller har vi tagit med den möjliga prognostiska betydelse som resultatet av exponering för kyla kan medföra [4].

Från klinisk synpunkt är det viktigt att känna till läkemedels effekt vid olika temperaturer, eftersom hypotermi används vid ett flertal kirurgiska ingrepp: skillnaderna i effekt kan variera starkt med temperaturen. Det är också viktigt att fastställa om positiva djurexperimentella fynd kan bekräftas i kontrollerade kliniska studier. Sådana studier pågår.

Hypotermi användes tidigt i behandlingen av maligna tumörer [5]. Intresset falnade när cytostatika gjorde entré. Nu har temperaturens betydelse i behandlingen av elakartade tumörer åter väckts till liv.

Ökad terapeutisk bredd

En viktig orsak är att den terapeutiska bredden för strålbehandling och behandling med kemoterapi eller cytostatika oftast är liten. Det betyder i praktiken att den gynnsamma effekten av behandlingen inte till fullo kan utnyttjas, därför att biverkningarna i form av skador på normal vävnad blir alltför uttalade.

Aktuell forskning inom klinisk onkologi koncentrerar sig därför i stor utsträckning på att bredda det terapeutiska fönstret. Ett sätt att närma sig detta mål är att sensibilisera den maligna vävnaden genom hypertermi, kemisk sensibilisering, hyperbar oxygenbehandling eller genom att reversera resistensen mot det aktuella läkemedlet. En annan väg att nå målet är t ex genom tillförsel av ämnen som binder fria radikaler eller tillväxtfaktorer.

Sekundära effekter på cellulära funktioner

Ytterligare en intressant framkomstväg är att sänka temperaturen, något som framkallar en kaskad av sekundära effekter på ett stort antal cellulära funktioner, eftersom alla enzymatiska processer starkt påverkas av temperaturen. För merparten metaboliska enzymatiska processer halveras omsättningen vid en temperatursänkning på 10°C. Dessutom ökar vis-

SAMMANFATTAT

Hypotermi användes tidigt i behandlingen av maligna tumörer. Man trodde att tumörcellerna var mer känsliga för kyla än den omgivande normala vävnaden.

Nya rön visar att hypotermi skyddar normal vävnad mot de toxiska effekter som kan framkallas av strålning och kemoterapi.

Differentiell hypotermi innebär att kroppen kyls ner, men den lokala tumören värms upp eller hålls normoterm.

Hypotermi i onkologisk forskning tar sikte på att öka den terapeutiska bredden. Att så kan ske har visats i djurförsök, där hypotermi kraftigt minskade den toxiska effekten, men den antineoplastiska effekten i vissa fall snarast ökade med ökad terapeutisk ratio som följd.

Nya tekniska landvinningar gör att kryokirurgi kan genomföras även på djupt liggande tumörer. Djurförsök talar för att metastatisk tumörväxt var mindre uttalad när primärtumören avlägsnades med kryokirurgi än med kirurgisk excision.

kositeten för vatten, lipider och lipoproteiner med åtföljande reduktion av diffusionshastighet och enzymmobilitet. Låg temperatur kan också orsaka strukturella och funktionella enzymförändringar med åtföljande försämring av cellmembranens jonpumpfunktion, vilket kan leda till en allvarlig ökning av den intracellulära kalciumjonkoncentrationen. Hos hibernatorerna kanske också hypotermi orsakar en strukturförändring men av sådan karaktär att de enzymatiska funktionerna kan upprätthållas – utan att framkalla en deletär ökning av kalciumjoner intracellulärt [6].

I ett försök att analysera vilka av de många faktorer som är av betydelse för den försämring av myokardfunktionen som uppträder efter normalisering av temperaturen efter hypotermi har Dahdah och medarbetare [7] studerat kranskärlden från nyfödda lamm och funnit att den kylinducerade kärilskontraktionen medieras av proteintyrosinkinas-/proteintyrosin-

fosfatasberoende vägar för signalöverföring. Eftersom den grad av hypotermi som Dahdah och medarbetare använde ligger i nivå med vad som används för bevarande av hjärta i kliniken har detta praktiskt betydelse, där första steget är att hitta läkemedel som förhindrar att nyssnämnda system utlöser kärkontraktionen.

Skyddar normalvävnad mot toxiska effekter

De tidiga försöken att använda hypotermi i behandlingen av maligna tumörer [5] baserades på uppfattningen att cancercellerna var mer känsliga för kyla än den omgivande normala vävnaden. Senare har data framkommit som visar att hypotermi skyddar den normala vävnaden för de toxiska effekter som kan framkallas av de medel som används i behandlingen av maligna tumörer. Ett exempel på detta är den alopekiminskande effekten av en kylhätta. Redan 1990 visade Hultborn och medarbetare [8] att hypotermi, 28°C, på möss som inokulerats med tumörceller skyddade dem för den toxiska effekten av vissa cytostatika, samtidigt som den antineoplastiska effekten ökade [8].

Hypotermi har även visats skydda mot röntgenstrålning när man jämfört med effekterna vid normotermi. Dessa studier genomfördes snart efter andra världskrigets slut men har tagits upp igen. Elmroth [9] har i en färsk avhandling studerat hur hypotermi påverkar effekten av röntgenstrålning vad avser cellens reparationssystem och skada på kromatinet samt vilka mekanismer som kan ligga bakom.

En intressant teknik är s k differentiell hypotermi, där kroppen kyls ner men den lokala tumören värms upp eller hålls normoterm. Denna teknik började praktiseras på både djur och människa redan i slutet av 1960-talet.

Ökar terapeutiska bredden för cytostatika

Lundgren-Eriksson [10] har i en annan färsk avhandling använt hypotermi i ett försök att öka den terapeutiska bredden för cytostatika. I den aktuella djurmodellen inducerades hypotermi hos mössen med hjälp av klorpromazin. Det visade sig att hypotermi kraftigt minskade den toxiska effekten av doxorubicin, cisplatin, kvävesenapsgas och strålning. Beträffande doxorubicin och cisplatin visade det sig att den antineoplastiska effekten snarast ökade som tecken på en ökad terapeutisk ratio. Resultatet blev att måttlig hypotermi in vitro utövade ett skydd på cellulär nivå mot de toxiska effekterna av joniserande strålning, doxorubicin och cisplatin. Det kan således finnas möjligheter för ett förbättrat terapeutiskt index, när hypotermi används vid samtidig tillförsel av ett flertal kliniskt använda cytotoxiska farmaka.

Gynnsam terapeutisk effekt även på metastaser

Kryokirurgi har gamla anor. Tekniken har tidigare huvudsakligen använts för att behandla ytligt belägna tumörer. Nya tekniska landvinningar har gjort det möjligt att använda kryokirurgi även i behandlingen av bantumörer, prostatacancer och levertumörer.

Förutom en lokal effekt på primärtumören föreligger uppgifter om att kryoablation dessutom skulle kunna inducera ett systemiskt immunsvär, som resulterar i en gynnsam terapeutisk effekt även på metastaser. Eftersom flera av de studier som rapporterade sådana gynnsamma resultat använde sig av immunogent högaktiva tumörmodeller beslöt Joosten och medarbetare [11] sig för att använda en nonimmunogen kolontumör på möss. Detta till trots rapporterar författarna att kryokirurgi, förutom att eliminera primärtumören, även resulterade i en tillbakagång av metastatisk tumörväxt, när man jämförde med kirurgisk excision. Från klinisk synpunkt ger detta anledning till ytterligare utforskande av mekanismerna bakom denna tillväxthämmande effekt samt att utforska i vad

mån andra immunmodulerande strategier kan öka det systemiska antitumörsvaret.

Förnyat intresse för hypotermi

Hypotermi som terapeutiskt hjälpmedel har gamla anor. Under senare år kan man konstatera ett förnyat intresse. Detta gäller inte bara praktiskt kliniskt utan också basalt forskningsmässigt. Inte minst har intresset koncentrerats på hypotermi som adjuvans i behandlingen av maligna tumörer. Det finns goda skäl att under de kommande åren förvänta sig många intressanta diskussioner om hypotermi som ett terapeutiskt hjälpmedel i kliniskt arbete.

Referenser

1. Gyllerup S. Cold as a risk factor for coronary mortality. A study of aggregated data from different regions in Sweden [dissertation]. Lund: Studentlitteratur;1992.
2. Eurowinter Group. Cold exposures associated with winter mortalities from ischaemic heart disease, cerebrovascular disease, respiratory disease and all-causes, in warm and cold regions of Europe. The Lancet 1997;349:1341-6.
3. Sheth T, Nair C, Muller J, Yusuf S. Increased winter mortality from acute myocardial infarction and stroke: The effect of age. J Am Coll Cardiol 1999;33:1916-9.
4. Johansson BW. Cold and ischaemic heart disease. Int J Circumpolar Health 2000;59:188-91.
5. Johansson BW. Nyväckt intresse för kyla som terapeutiskt hjälpmedel. Läkartidningen 2001;98:1498-9.
6. Johansson BW. Hibernation – naturens modell för resistens mot kammarrimmar. Läkartidningen 2001;98:1502-6.
7. Dahdah NS, Russo P, Wagerle LC. Phosphorylation in coronary artery cold-induced contraction in the newborn lamb. Cryobiology 2001;4:40-8.
8. Hultborn R, Lundgren-Eriksson L, Ottosson-Lönn S, Ryd W, Weiss L. Chlorpromazine-induced hypothermia in tumour-bearing mice, acute cytotoxic drug lethality and long-term survival. Acta Oncol 1990;29:941-4.
9. Elmroth K. Hypothermia and radiation. Effects on DNA, chromatin and cellular survival [dissertation]. Gothenburg: Institute of Selected Clinical Sciences, Oncology, Gothenburg University, 2000.
10. Lundgren-Eriksson L. Hypothermic modulation of chemo- and radiotoxicity in vivo and in vitro [dissertation]. Umeå: Department of Radiation Sciences, Oncology, University of Umeå, 2001.
11. Joosten JJA, v Muijen GNP, Wobbes T, Ruers TJM. In vivo destruction of tumor tissue by cryoablation can induce inhibition of secondary tumor growth: An experimental study. Cryobiology 2001;41:49-58.

SUMMARY

Increasing interest in hypothermia as therapeutic adjunct

Bengt W Johansson

Läkartidningen 2002; 99:402-3

Hypothermia was used early in the treatment of malignant tumors. New evidence shows that hypothermia protects normal tissues from the toxic effects of radiation and chemotherapeutic drugs. Hypothermia in oncological research is calculated to increase the therapeutic ratio by protecting normal tissue while retaining the antineoplastic effect. Animal results indicate that removal of the primary tumor using cryosurgery diminishes metastatic tumor growth more than does surgical excision.

Correspondence: Bengt W Johansson, Hjärt-lungkliniken, Sektion Kardiologi, Universitetssjukhuset MAS, SE-205 02 Malmö, Sweden.