

30

Estratto da «IL PROGRESSO MEDICO»
Vol. XLVI, N. 3, maggio-giugno 1990

LOMBARDO EDITORE - ROMA

Efficacia dell'iperglicemia nel potenziamento dell'azione antineoplastica delle terapie associate

ROBERTO FIORITO GIUSEPPE MARIA PIGLIUCCI DARIO VENDITTI BENIAMINO IORIO
FRANCESCO GIUDICEANDREA VALERIO CERVELLI VINCENZO VITTORINI CARLO UMBERTO CASCIANI

Progr. med., Roma 46: 57, 1990

Riassunto. Gli autori, dopo aver brevemente esposto gli effetti biologici sperimentali della termoterapia sulla cinetica cellulare neoplastica, valutano l'efficacia dell'induzione di uno stato iperglicemico nell'aumentare la sensibilizzazione delle stesse cellule ai trattamenti combinati di radio-ipertermia e chemio-ipertermia. Anche se i primi dati evidenziano una disomogeneità di risposta delle cellule tumorali, condizionata da vari fattori ma in particolare dall'istotipo, gli stessi autori concludono auspicando che ulteriori ricerche possano comprovare definitivamente l'importanza della termosensibilizzazione sostenuta dai farmaci iperglicemizzanti, soprattutto in trials clinici che prevedano anche l'impiego della radio- e della chemioterapia in pazienti opportunamente selezionati.

Abstract. After a brief analysis of the experimental biological effects of hyperthermia on tumor cell kinetics the authors examine the efficacy of induced hyperglycemia to increase cell sensitivity to combined therapy with radiation, chemotherapeutic agents and hyperthermia. Although initial results show tumor cell heterogeneity with respect to this method especially dependent on tumor histology, the authors feel that further research in this direction will shed light on new drugs which have a significant sensitizing effect on tumor cells for combined treatment using radio-chemotherapy in association with hyperthermia.

L'ipertermia, da sola o in associazione sia con la radio- che con la chemioterapia, ha ormai acquisito un proprio ruolo nel trattamento delle patologie neoplastiche. È ancora discusso quale sia il reale effetto biologico del trattamento termico sulla cinetica neoplastica, anche se molti autori sono concordi nel sostenere l'importanza dell'alterazione della permeabilità della membrana cellulare, indotta dal calore^{3, 7, 10}. Si pensa infatti che il trattamento termico sia responsabile dell'alterazione della fluidità di membrana perché induce una dispersione delle poliamine di superficie con inversione del flusso cationico per blocco della fuoriuscita del calcio dalla cellula. L'ostacolo alla pompa calcica, con conseguente aumento della concentrazione intracellulare del calcio, condurrebbe ad un sovraccarico calcico mitocondriale, direttamente responsabile della perdita dei processi energetici e della morte cellulare. Tale meccanismo, facilitando inoltre la penetrazione intracellulare di alcuni farmaci citotossici, spiegherebbe la maggiore efficacia terapeutica della chemioterapia associata al trattamento ipertermico^{1, 2, 4, 5, 8, 9, 12, 13}.

Considerando che le condizioni ottimali per la realizzazione del massimo effetto antitumorale dell'ipertermia sono legate all'ipossia, alla riduzione del flusso arterioso ed all'acidosi, si comprende come l'induzione di uno stato iperglicemico entro la massa tumorale, determinante le condizioni biochimiche suesposte, riesca a potenziare l'effetto tumoricida dell'ipertermia da sola o associata sia alla chemio- che alla radioterapia¹¹. L'effetto terapeutico è pertanto considerevolmente condizionato dalle variazioni biochimiche indotte dal glucosio e risulta in un rallentamento della crescita neoplastica secondaria all'ipossia per il ridotto apporto ematico, alla glicolisi anaerobia ed all'acidosi intratumorale.

Già nel 1982, nei primi studi sperimentali su ratti, Overgaard dimostrò l'incremento dell'effetto citotossico della radioterapia se associata all'induzione di uno stato iperglicemico, nel mentre von Arden evidenziava un potenziamento dell'effetto tumoricida dell'ipertermia somministrando contemporaneamente glucosio ad alte dosi. La maggiore efficacia terapeutica ottenuta sottoponendo gli animali ad un trattamento radio-ipertermico combinato con l'induzione farmacologica di uno stato iperglicemico in tempi sequen-

ziali ravvicinati ha rivelato una riduzione significativa della crescita tumorale nel 90% dei casi.

Attualmente si pensa che l'ipertermia determini un rallentamento del flusso arterioso nella microcircolazione tumorale con aumento secondario dell'ipossia e della produzione di acido lattico, con evidente accentuazione della glicolisi anaerobia, e che la termoterapia amplifichi tale processo di circa 10 volte, come dimostrano studi comparati di radioterapia associata alla sola ipertermia e di radioterapia associata sia alla ipertermia che alla iperglicemia¹¹.

Secondo Vexler il rallentamento del flusso arterioso provocato dalla somministrazione di glucosio o di amine vasoattive favorirebbe la citotossicità dell'ipertermia e della radioterapia, con un rallentamento della crescita tumorale proporzionale alla riduzione del flusso arterioso.

Pare ancora che, oltre al flusso ematico, sia estremamente importante la riduzione del pH all'interno del tumore, portando la peculiare attività glicolitica delle stesse cellule tumorali a sostenere di per sé la termosensibilità della lesione neoplastica.

C'è da riferire inoltre che l'attività glicolitica delle linee colturali tumorali dimostra un potenziale disomogeneo a seconda del tipo istologico. Infatti, tale attività metabolica, valutata intracellularmente con la misurazione della diminuzione del pH e dell'accumulo di acido lattico, sembra essere maggiore negli adenocarcinomi polmonari ed esofagei e nei carcinomi epidermoidali del polmone, suggerendo l'ipotesi che solo alcune neoplasie possano risentire proficuamente del trattamento combinato radio-ipertermia-ipertermia.

Infine, un recente studio sperimentale dimostrerebbe che l'applicazione dell'associazione ipertermia-ipertermia-chemioterapia su ratti con differenti xenograft tumorali, allungherebbe il tempo di raddoppiamento del volume tumorale di circa due-tre volte rispetto alle cavie trattate con la sola ipertermia, con una completa regressione del tumore nel 75% degli animali trattati⁶.

In conclusione, riteniamo utile proporre l'impiego dei farmaci iperglicemizzanti come termosensibilizzanti in pazienti opportunamente selezionati. Sarebbe altresì interessante rilevare l'efficacia sensibilizzante dell'ipertermia in rigidi protocolli che prevedano l'impiego sia della chemio- che della radioterapia associate al trattamento calorico su masse neoplastiche di pazienti con istotipi eterogenei.

BIBLIOGRAFIA

1. ANGHILERI L. J., CRONE M. C., MARCHAL C., ROBERT J. - Comparative enhancement of hyperthermia lethality on tumor cells by procaine and lanthanum. *Neoplasia*, in press.
2. HAHN G. M., BROWN J., HAR-KEDAR I. - Thermochemotherapy synergy between hyperthermia (42-43°C) and adriamycin (or bleomycin) in mammalian cell inactivation. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 72: 937, 1975.
3. HELCHIOR D. L., STEIN J. M. - Lipid associated thermal events in biomembranes. In: *Progress in surface and membrane science*. Academic Press, New York, 1979, 13: 211, 1979.
4. HIDVEGI E. J., YATVIN M. B., DENNIS W. H., HIDVEGI E. - Effect of altered membrane lipid composition and procaine on hyperthermic killing of ascites tumor cells. *Oncology* 37: 360, 1980.
5. MULCAHY R. T., GOLD M. N., HIDVEGI E., ELSON C. E., YATVIN M. B. - Hyperthermia and surface morphology of P388 ascites tumor cells: effects of membrane modifications. *Int. J. Radiat. Biol.* 39: 9, 1981.
6. OSINSKY S. P., PROSTYSK V. S., GUSEF A. N., BUBNOVSKAJA L. M., CHEREMNYCH V. - Hyperthermia and hyperglycemia in cancer therapy. *Abstract Book XII International Symposium on Clinical Hyperthermia* (Rome, April 27-29, 1989), Suppl. N. 1, aprile 1989, di *Tor Vergata Medicina*, mensile della Facoltà di Medicina della II Università di Roma, 13, 1989.
7. SCHANNE M., FAX B., KANEK A. B., JUNG E. E. - Calcium dependence of toxic cell death: a final common pathway. *Science* 206: 700, 1979.
8. SZMIGIELSKI S., JANIAK H. - Membrane injury in cells exposed in vitro to 43°C hyperthermia. In: *Cancer therapy by hyperthermia and radiation*. Urban and Schwarzenberg, Baltimore, 169, 1978.
9. VOORHEIS H. P., MARTIN B. R. - Local anesthetics including benzyl alcohol activate the adenylate cyclase in *Trypanosoma brucei* by a calcium dependent mechanism. *Eur. J. Biochem.* 123: 371, 1982.
10. WROGEMANN K., PENNA S. D. J. - Mitochondrial calcium overload: a general mechanism for cell-necrosis in muscle diseases. *Lancet* 27: 672, 1976.
11. YARMONENKO S. P., KOZIN S. V., VOLOSHINA E. A., VINSKAJA N. T., GOLDOBENKO G. V. - Enhancing thermoradiotherapy efficacy by hyperglycemia. *Abstract Book XII International Symposium on Clinical Hyperthermia* (Rome, April 27-29, 1989), Suppl. N. 1, aprile 1989, di *Tor Vergata Medicina*, mensile della Facoltà di Medicina della II Università di Roma, 23, 1989.
12. YATVIN M. B. - The influence of membrane lipid composition and procaine on hyperthermia death of cells. *Int. J. Radiat. Biol.* 32: 513, 1977.
13. YATVIN M. B., DENNIS W. H. - Membrane lipid composition and sensitivity to killing by hyperthermia, procaine and radiation. In: *Cancer therapy by hyperthermia and radiation*. Urban and Schwarzenberg, Baltimore, 157, 1978.

Richieste di estratti all'Editore o al
[Address for reprint requests: the Publisher or]

Dott. Roberto Fiorito
Via della Divina Provvidenza, 60 - 00166 Roma