

terapií, kombinující účinky neionizujícího záření ve formě radiofrekvenční energie s hypertermií stěny měchýře a s intravezikální chemoterapií. Léčba touto metodou spočívá v řízené emisi RF energie o frekvenci 915 MHz z antény přímo v kavitě močového měchýře, vedoucí k hypertermii stěny za současné irigace měchýře roztokem chlazeného chemoterapeutika, nejčastěji mitomycinu (MMC) (6). Potenciální význam hypertermie v léčbě nádorů byl prvně popsán v r. 1866 německým lékařem, který popsal vymizení sarkomu po horečce při erysipelu (9). Ve 2. polovině 20. století byly prováděny pokusy s recirkulací zahřátého roztoku v měchýři s popsanou částečnou odezvou za použití vysokých teplot (až 80 °C) (10). Následovaly studie s kombinací hypertermie s radioterapií či chemoterapií. Aplikace zvýšené teploty (v rozmezí 40–44 °C) se nazývá hypertermií, na rozdíl od metod termální ablace, při kterých se uplatňují teploty mezi 50–100 °C (11, 12). Hypertermie má cytotoxické účinky, zvyšuje tkáňovou dostupnost léčiva i citlivost nádoru k chemoterapeutiku a zesiluje imunitní odpověď. Uvedené procesy nastávají při teplotách nad 40,5 °C a jejich rozsah se zvětšuje s teplotou. Citlivost nádorových buněk i tkání k efektům hypertermie je obvykle výraznější ve srovnání s normální, nenádorovou tkání (6, 11). Na buněčné úrovni způsobuje hypertermie přímé poškození struktury DNA, RNA a proteinů a zároveň inhibuje jejich syntézu. Dochází k alteraci intracelulárního metabolismu s hypoxií a se zvýšením acidity nádorového mikroprostředí. Nutriční deficit v nádorových buňkách se prohlubuje. Tyto změny vedou k poškození nebo ke kompletní inhibici opravných mechanismů buňky s akcelerací buněčné smrti (apoptózy) (11, 13–15). Důsledkem těchto komplexních procesů je další zvýšení senzitivity nádorových buněk k hypertermii a chemoterapii, resp. k antitumorní terapii obecně (15, 16). Na tkáňové úrovni je cévní zásobení tumoru charakterizováno zvýšenou vaskularizací s nepravidelnou architektonikou, výraznějším sklonem k extravazaci v důsledku produkce faktorů stimulujících cévní permeabilitu a nedostatečnou lymfatickou drenáž (16). Tyto změny jsou podkladem tzv. efektu zvýrazněné permeability i retence (enhanced permeability retention effect – EPR),

jenž v důsledku vede ke zvýšené akumulaci makromolekul v nádorech oproti normálním tkáním. Hypertermie dále zvýrazňuje dopady EPR efektu. HT vede k vazodilataci a ke zvýšení průtoku krve nádorem i okolními tkáněmi a zlepšuje tak dostupnost farmaka pro tkáň (11, 16, 17). Zvýšením permeability protein-lipidové dvojvrstvy v buněčných membránách hypertermie usnadňuje průnik léčiva přes membránu. Dalšími teplotně závislými parametry, které mají vliv na difuzi léčiva do tkáně, jsou difuzní koeficient a hydraulická vodivost. Dle Stokes-Einsteinova zákona vzroste s nárůstem teploty z 37 °C na 43 °C difuzní koeficient o 14 % (18). Zvýšení hydraulické vodivosti při HT je ovlivněno nárůstem tkáňové permeability intersticia a poklesem viskozity moči (19, 20). Hypertermie má kromě cytotoxicity a ovlivnění difuze chemoterapeutik vliv i na inaktivaci lékových detoxifikačních mechanismů, a tím na rezistenci vůči chemofarmakům. Bylo pozorováno, že v kombinaci HT s aplikací mitomycinu došlo ke snížení membránové lokalizace proteinů mnohočetné lékové rezistence (multi-drug resistance protein – MDR) (21). Hypertermie se podílí také na aktivaci protinádorové imunitní odpovědi. Způsobuje zvýšení počtu tumor infiltrujících leukocytů, ovlivňuje jejich fenotyp i funkci a zvyšuje uvolňování cytokinů (22). Z nádorových buněk HT spouští uvolňování specifických proteinů tepelného šoku (HSP), jež se pak váží na specifické cytotoxické lymfocyty a vedou k autovakcinaci proti nádorovým buňkám (23). Po aplikaci RITE byly u pacientů detegovány výrazně vyšší hladiny MCP-1 a IL-6 ve srovnání s pacienty léčenými „studenými instilacemi“ (MMC) (24). V posledním desetiletí je větší pozornost věnována také studiu biologických účinků RF energie na nádorové i normální buňky. Ware et al. zaznamenali, že po expozici RF energii docházelo v nádorových buňkách ke změnám fenotypu buněk, jejich morfologie, motility i proliferace. Zároveň pozorovali změny v mezibuněčných interakcích ve smyslu snížení mezibuněčné adheze. Bezprostředně po aplikaci RF byla pozorována zvýšená tvorba nanotubulů, v nichž docházelo k transportu mikročástic mezi nádorovými buňkami. Dle autorů mohou mít uvedené změny pozitivní vliv na citlivost nádorových