

STRESZCZENIE

Wprowadzenie:

Zastosowanie chemioterapii dootrzewnowej w hipertermii jest coraz ważniejszym aspektem leczenia choroby nowotworowej rozsianej do jamy otrzewnej. W dostępnej literaturze specjalistycznej nadal brakuje informacji dotyczących hipertermii dootrzewnowej wytworzonej gazem oraz możliwości jej zastosowania.

Bazując na właściwościach fizycznych gazu, zbadano nieopisywane dotąd wytworzenie wewnątrzotrzewnowej, gazowej hipertermii przekraczającej 43 °C, przeprowadzono ocenę jej bezpieczeństwa i ograniczeń. Niewiadomą wymagającą zbadania pozostaje, czy tak osiągnięta hipertermia oraz związane z nią zjawiska biologiczne i termodynamiczne, mogą mieć potencjał terapeutyczny w leczeniu choroby nowotworowej ze zmianami metastatycznymi w obrębie otrzewnej.

Cel badania:

Celem pracy jest zbadanie wpływu hipertermii gazowej i dehydratacji na linię komórkową ludzkiego nowotworu jelita grubego HT-29 oraz ocena możliwości bezpiecznego wytworzenia wewnątrzotrzewnowej hipertermii gazowej powyżej 43 °C w organizmie zwierzęcym.

Co więcej, przedmiotem badań jest ocena wpływu gazowej hipertermii i dehydratacji na organizm zwierzęcy oraz poznanie ww. metody i jej ograniczeń. W przeprowadzonych badaniach zwrócono również uwagę na zjawiska termodynamiczne zachodzące podczas wewnątrzotrzewnowej gazowej hipertermii. Dzięki przeprowadzeniu eksperymentów *in vitro* i *in vivo* uzyskane zostały dane niezbędne do wstępnej ewaluacji opisywanej metody.

Wyniki i ich przewidywane zastosowanie:

Badanie przeprowadzone na liniach komórkowych nowotworu jelita grubego HT-29 wykazało wzrost cytotoksyczności na skutek oddziaływania hipertermii na poziomie 45°C względem 37°C o niemal 60%. Co więcej, ustalono, że pod wpływem dehydratacji cytotoksyczność względem komórek linii nowotworu złośliwego jelita grubego HT-29 była podwyższona w temperaturze 37°C. Dehydratacja współistniejąca z hipertermią 45°C i 48°C wykazały podobny poziom cytotoksycznego wpływu na komórki nowotworowe.

Oprócz cytotoksycznego wpływu dehydratacji i hipertermii przekraczającej 43°C, oceniano również żywotność komórek nowotworowych poddanych ww. zjawiskom. Żywotność komórek nowotworowych eksponowanych na temperatury na poziomie 45°C i 48°C nie zmieniła się w porównaniu do komórek nowotworowych wystawionych na działanie temperatury 37°C. Zjawisko dehydratacji natomiast, w istotny sposób ją zmniejszało nawet przy 37°C. Efekt ten wydawała się potęgować jednoczasowa ekspozycja na temperatury 45°C i 48°C.

Dowiedziano ponadto, iż bezpieczne wytworzenie gazowej hipertermii powyżej 43°C jest możliwe i bezpieczne w organizmie zwierzęcym. Po wykonaniu procedury nie obserwowano około- i pooperacyjnych powikłań. W badaniach morfologicznych i biochemicznych krwi świń nie odnotowano istotnych odchyłań od prawidłowych wartości ocenianych parametrów. Nie obserwowano również nieprawidłowości w zachowaniu zwierząt.

Po wykonaniu badania autopsyjnego, pobrano tkanki do dalszych badań. W badaniu histopatologicznym otrzewnej oraz wątroby eksponowanych na działanie dehydratacji i hipertermii gazowej przekraczającej 43°C obserwowano obecność mikrowylewów, petechii, zakrzepów, nacieku leukocytarnego oraz obrzęk otrzewnej.

Powyższe wyniki wskazują, iż hipertermia gazowa przekraczająca 43°C potencjalnie może stać się podstawą do powstania alternatywnej metody leczenia nowotworów otrzewnej ograniczającą rozsiew choroby nowotworowej w obrębie jamy otrzewnej. Jednak, aby to potwierdzić, konieczne jest przeprowadzenie obszernych, szczegółowych badań.

SUMMARY

Introduction:

The use of intraperitoneal chemotherapy in hyperthermia has shown its increasingly important aspect of the treatment of neoplastic disease disseminated to the peritoneal cavity. The available specialist literature still lacks information on gas-based intraperitoneal hyperthermia and its possible use.

Based on the physical properties of the gas, the previously undescribed generation of intraperitoneal gaseous hyperthermia exceeding 43 °C was investigated, its safety and limitations assessed. The unknown that needs to be investigated is whether the hyperthermia achieved in this way and the related biological and thermodynamic phenomena may have therapeutic potential in the treatment of cancer with metastatic changes within the peritoneum.

Purpose of the study:

The aim of the work is to investigate the effect of gas hyperthermia and dehydration on the HT-29 human colorectal cancer cell line and to assess the possibility of safe generation of intraperitoneal gas hyperthermia exceeding 43 °C in an animal organism.

Moreover, the subject of the research is the assessment of the impact of gaseous hyperthermia and dehydration on the animal organism and the recognition of the above-mentioned factors method and its limitations. In the conducted research, attention was also paid to thermodynamic phenomena occurring during intraperitoneal gaseous hyperthermia. Thanks to the in vitro and in vivo experiments, the data necessary for the initial evaluation of the described method were obtained.

Results:

The study conducted on the HT-29 colorectal cancer cell line showed an increased cytotoxicity effect of hyperthermia at 45°C versus 37°C by almost 60%. Moreover, it was found that under the influence of dehydration, the cytotoxicity of the HT-29 colorectal cancer cell line was increased at 37°C. Dehydration coexisting with 45°C and 48°C hyperthermia showed similar levels of cytotoxic effects on tumor cells.

In addition to the cytotoxic effect of dehydration and hyperthermia exceeding 43°C, the viability of tumor cells subjected to the above-mentioned phenomena was also assessed. The viability of tumor cells exposed to temperatures of 45°C and 48°C did not change compared to tumor cells exposed to 37°C. However, the phenomenon of dehydration significantly reduced it even at 37°C. This effect seemed to be enhanced by simultaneous exposure to 45°C and 48°C.

It has also been proven that the safe generation of gaseous hyperthermia above 43°C is possible and safe in the animal body. No peri- and post-operative complications were observed after the procedure. In the morphological and biochemical tests of swine blood, no significant deviations from the normal values of the evaluated parameters were noted. Neither no abnormal behavior of the animals was observed.

After the autopsy was performed, tissues were collected for further examination. In the histopathological examination of the peritoneum and liver tissue exposed to dehydration and gas hyperthermia exceeding 43°C, the presence of microhemorrhages, petechiae, blood clots, leukocyte infiltration and peritoneal edema were observed.

The above results indicate that gas hyperthermia exceeding 43°C can potentially become a method limiting the dissemination of neoplastic disease within the peritoneal cavity. However, extensive, detailed research is required to confirm this.