

# Hipertermia az onkológiában: onkotermia

SZÁSZ ANDRÁS\*\* – SZÁSZ OLIVÉR\* – SZÁSZ NÓRA#

(\*) Biotechnika Csoport, Szent István Egyetem, Gödöllő, Magyarország  
(†) Mérnöktudományi Kar, Strathclyde Egyetem, Glasgow, Nagy-Britannia

(#) Biomérnöki Ágazat, Massachusetts Institute of Technology (MIT), Cambridge, MA, USA

A hipertermia onkológiai felhasználása több ezer éves múltra tekinthet vissza. Bizonyíthatóan Hippokratész is használta emlőtumor gyógyítására. Az eljárás a 19. század végén kapott új erőre, amikor az elektromágneses terekkel történő, mélyreható energiabevitel is lehetővé vált.

Ma már a hipertermia komoly tudományos közlemények témája. A megjelent könyvek és folyóiratok növekvő száma, a témával foglalkozó szakcikk, és egyetemi, klinikai, kórházi és intézeti alkalmazások az onkológiai hipertermia lehetőségeit és időszerezését mutatják. Néhány randomizált klinikai vizsgálatot a hosszúidejű túlélési statisztikák mutatóival foglal össze az 1. táblázat.

lokalizáció	Hagyományos kezelési túlélés (%)	Túlélés hipertermiával (%)	Paciensek száma	Referencia
fej-nyak CA	15	20	184	Washington Egyetem, St. Luis USA
non-Hodgkin	61	64	172	Esseni Egyetem, Essen Németo.
Cervix CA	52,6	83,3	37	Kansai Orvosi Egyetem, Japán
Nyelőcső CA	24,2	50,4	66	Kyushu Egyetem, Fukuoka, Japán
Melanoma	28	46	70	Aarhus Egyetem, Koppenhága, Dánia
Gastro-intenst. CA	35,5	57,6	293	Georgetown Egyetem, Washington, USA
Felületi mamma	41	61	148	Ontario Rák-központ, Toronto, Kanada
Glioblastoma	15	31	112	California Egyetem, San Francisco, USA
Felületi CA	62,6	82,8	92	Nemzetközi Rákkutató Intézet, Tokyo, Japán
Kissejtes tüdő CA	20	73	49	Tokyo Egyetem, Japán
Nyelőcső CA	59	81,2	66	Henan Tumor-Kórház, Zhenhzon, Kína
Húgyhólyag CA	39	55	358	Akadémiai Központ, Amsterdam, Hollandia

Az onkológiai hipertermia jelenlegi helyzete az ionizáló sugárzás felfedezése utáni alkalmazására hasonlít leginkább: tudjuk, hogy jól alkalmazható, de a pontos mérték, az alkalmazhatóság határai, az optimális kezelés körülményei még nem teljesen tisztázottak. Ehhez járul a fiatal gyógyászati módszerek mindenkorai sajátossága: a kellő kezelési tapasztalat hiánya.

## A hipertermia főbb, széles körben elfogadott hatásai

A konvencionális hipertermia elvárt tumorpusztító hatása egyszerű elven alapszik: a tumoros szövet metabolizmusa eleve magasabb, mint az egészségesé. A melegítés hatására a tumoros sejtek tovább növelik metabolizmusukat, de az oxigénellátás ehhez nem elég; hypoxia keletkezik, megindul az anaerob metabolizmus és a szövet acidózis következtében elpusztul. Ehhez járul még, hogy tumoros szövet vérellátottsága a hőmérsékletemelés hatására csökken, míg az egészséges szöveté nő. Ez a szelektív tumor-melegítés egyik fiziológiai alapja. További fontosabb hatások:

1. A DNS-replikáció hővel blokkolható.
2. A hipertermia megnöveli az immunrendszer aktivitását.
3. Hő hatására a sejt ATP tartalma jelentősen csökken, és így a sejt egy sajátos önkorlátozó fázisba kerül.
4. A hipertermiának a klasszikus ionizációs sugárzással és/vagy a kemoterápiával történő kombinálása szinergikus hatású, a hipertermia érzékenyíti a tumoros sejteket az adott kezelésre.
5. A hipertermia jelentős fájdalomcsillapító hatású, kevés ellenjavallata van, ami az életminőség határozott növelését teszi lehetővé.

## A hőszokk fehérjék szerepe

A hőszokk-fehérjék (HSP) konzervatív, szinte minden sejtben meglevő fehérjealkulátok, függetlenül azok evolúciós fejlettségi fokától. Bármilyen változás jön létre a sejtek dinamikus egyensúlyt feltételező életfolyamatában (pl. környezeti stressz, patogén folyamatok, betegségek vagy elváltozások, stb.), mind aktiválják a HSP szintetizáló folyamatokat. Ezeknek az ún. dajkafehérjéknek az a szerepe, hogy „hőszokkossá” a sejtet a stresszhez, azok akkomodálódjanak az új körülmények között, és így megfeleljenek az új kihívásoknak. Mivel a tumoros sejtek önmagukban is igen komoly stresszhatás alatt élnek, így HSP-szintjük eleve magasabb, mint a szokásos. Ez segíti a stressz adaptációját és így a tumoros sejt túlélését. Ugyanakkor minden beavatkozás a tumor eliminálására tovább növeli a stresszt és így jelentősen növeli a HSP-k jelenlétét is, rezisztenciát alakít ki az adott beavatkozás ellen. A nem elég fejlett technikájú hipertermia növelheti a tumoros sejtek túlélési képességeit, sőt sugárzási és/vagy gyógyszer-rezisztenciát is okozhat.

## Az onkotermia módszere

Az onkotermia (elektro-hipertermia) a konvencionális hipertermia problémáit kiküszöbölve, a hagyományos hatások megtartásával jelentősen lecsökkenti a hőszokk fehérjék kialakulását, és így növeli meg a hőterápia és a vele együtt alkalmazott más terápiák hatékonyságát.

Az onkotermia az elektromos tér szelektív hatásán alapszik. A tumoros szöveteket elektromos tulajdonságai (komplex dielektromos állandója és komplex impedanciája) is megkülönböztetik az egészségestől. (Ezt a diagnosztikában is alkalmazzák ma már.) Az elektromosenergia kicsatolt energia döntően az extracelluláris mátrixban nyelődik el, hiszen a nagy térerősséget képviselő membrán az alkalmazott elektromos tér keresztülhatolni nem tud. Ilyen technikai megvalósítás mellett a sejt citoplazmája csakis a membránon keresztül történő hődiffúzióval melegszik.

Az extracelluláris folyadékban keletkezett hőnek át kell hatolni a sejtmembrán felületén, miközben roncsolja azt. A viszonylag kis térfogatú extra-celluláris folyadék hamar felmelegíthető, és így a membrán környezete gyorsan eléri a kritikus 43°C-t. Az ilyen módon melegített malignus szövet sejteinek hőreakciója másodlagos: a védekező mechanizmus, a HSP-szintézis már csak a membrán roncsolása után – mikor a hőhatás eléri a sejtmagot – kezdődhet meg. A sejt adaptációs mechanizmusai kevésbé aktiválódnak, mint a citoplazmát direkt módon melegítő és térerősséggel járó stresszhatást produkáló eljárások esetében.

## Az onkotermia egymást kiegészítő rendszere

Az onkotermia kiválóan egészíti ki a hagyományos tumorterápiákat, olyan lehetőséget kínálva, mely az egyes terápiák hiányosságainak kiküszöbölését teszi lehetővé. A hipertermia jól együttműködik a sugár és gyógyszeres kezelésekkel, határozottan fokozza azok hatását, érzékenyíti a tumorszövetet ezekre a módszerekre. Pre- és post-operatív használata is egyértelmű előnyüket mutat az operálhatóság és a relapszus elkerülése terén.

A szinergizmuson túl, további, a tumorszövet heterogenitását figyelembevevő lehetőségeket kínál az onkotermia és a hagyományos kezelési módok kombinációja. Az ér-közel helyeken az oxigénellátottság jó, míg távolabb egyre nagyobb az oxigén hiány, hiszen az intenzíven metabolizáló tumoros szövet gyorsan elhasználja a rendelkezésre álló oxigént. A kemoterápia is elsősorban az artéria közelében hat, hiszen a vérárammal kerül be a tumorba. Ugyanakkor az ionizáló sugárzás hatása is vérér-közel, hiszen a relatíve jól oxigenizált szövetekben hatékony. Az onkotermia az oxigénhiányos szövetekre hat elsősorban, így az inhomogén tumorszövet minden része jól kezelhető az onkotermia és az ionizáló sugárzás és/vagy kemoterápia kombinációjával. A vérmegfűtés (teljes test-hipertermia) eljárások szintén jól kiegészítik a kemoterápiát, hiszen a melegen adott gyógyszer kémiai reakcióképesége nő, a kemo-metabolizáció hatékonyabb.

**Az onkotermia magvalósítása**

Az onkotermia olyan technikai megoldás, mely a fenti problémák megoldására irányult, úgy hogy a felsorolt előnyök maradéktalanul érvényesülhessenek.

Ennek figyelembevételével fejlesztették ki a kezelő berendezések teljes családját, mely az alkalmazott hőhatás és elektromos térerősség viszonyában, a hatás lokalitálásában és az orvosi terápiás szempontokban különböznek egymástól. Az onkotermia berendezés-család tagjai a következők:

**ECT (Electro-Cancer-Therapy):** Felületi, lokális, invazív módszer, mely a bőrfelülethez közel eső malignus és benignus tumorok kezelésére alkalmas. Alapvetően az alkalmazott elektromos térerősség dominál.

**PCT (Prostate-Cancer-Therapy):** Kavitációs (testüregi) onkotermia módszer, mely általában (a megfelelő katéter-applikátor segítségével) különböző testüreg kezelésére (pl. prosztata, végbél, szigma, nyelvcső, hüvely, méhnyak) szolgál.

**ICT (Interstitiális-Cancer-Therapy):** Kísérleti stádiumban van egy invazív, felszíni kezelés, mély szövetközi, határozottan hővel történő kezeléseket tesz lehetővé, akár nyílt operációban is.

**EHY (Electro-Hyperthermia-Therapy):** Regionális onkotermia módszer mélyen fekvő, általában szervi daganatok kezeléséhez (agy, máj, vese, tüdő, gyomor, hasnyálmirigy, stb.). Ez a berendezés nem invazív, univerzális, egyszerűen kezelhető, nem igényel bonyolult műveleteket. A kezelésre lényegében nincs ellenjavallat lokalizáció.

**WBH (Whole-Body-Hyperthermia-Therapy):** Kidolgoztuk a teljes test-hipertermia módszerét is, mely azokban az esetekben ajánlott, amikor a tumor diffúz, nem lokalizálható egy vagy néhány régióra, és ezért már csak szisztémás kezelés alkalmazható. Kizárólag jól felszerelt kórházak, klinikák használhatják, számos ellenjavallata van.

**Az onkotermia eredményei**

Az onkotermiát igen széles terápiás körben alkalmazzák. Néhány példával szeretnénk megvilágítani alkalmazásának eredményeit.

Az asztrocitoma és glioblastoma kezelése onkotermiával nagy lehetőségeket rejt. Az onkotermia hatásmechanizmusából következően, a klasszikus hipertermiával ellentétben az agyi ödéma nem növekszik, hanem kifejezetten csökken. Ez a gyógyulási folyamatban és a beteg életminőségében is hatalmas előny. Egy példát mutat be a 1. ábra. A primér és áttételes májtumorok kezelésében is nagyon jók az eredmények. Ezekből mutatunk be a 2. ábrán.

Az önmagában alkalmazott EHY-onkotermia eredményei is igen megnyerőek. 72, már csak palliatív kezelésre utalt, végállapotú betegnél (Wolfson Center, Tel Aviv, Israel; nem homogén betegcsoport) 4,2% teljes response, 11,1% parciális response, 12,5% minimális response és 8,3% stabilizált állapot (összesen 36,1% response arány) volt elérhető.

Jelenleg az ECT onkoterápiás kezelésekről áll a legkomplettebb vizsgálati anyag rendelkezésünkre. Ebből néhány statisztikailag kiértékelt anyagot a 3. és 4. ábra mutat be.

**Konklúzió**

A hipertermia egy effektív, egyre jobban terjedő kezelési modalitás az onkológiai gyakorlatban. A technikai és biofizikai fejlesztések jelenlegi színvonala hozta létre az elektro-hipertermiát, ami a legkorszerűbb eljárásnak számít a területen. Az onkotermia fájdalommentes, kevés és elhanyagolható ellenjavallattal rendelkező, az életminőséget nem rontó, a hagyományos terápiákat kiegészítő, biztonságos eljárás, mely a hagyományos terápiákkal együtt alkalmazva megnöveli azok effektivitását, és a hosszúidejű túlélést jelentős mértékben javítja. Az onkotermia azokban az esetekben is komoly segítség a praktizáló orvos számára, mikor már a beteg hagyományos módszerekkel már nem kezelhető tovább.

Berendezéseinkkel elértük, hogy a hipertermia nagy biztonsággal, reprodukálhatóan, komoly sikerekkel válhat az onkológia új kezelési modalitásával. Reméljük, hogy az onkotermia alkalmazásával a hipertermiának egy új korszaka kezdődött el, ami a közeljövőben a sikeres onkológiai gyógymódok sorába emeli ezt az ősi és hatékony módszert.

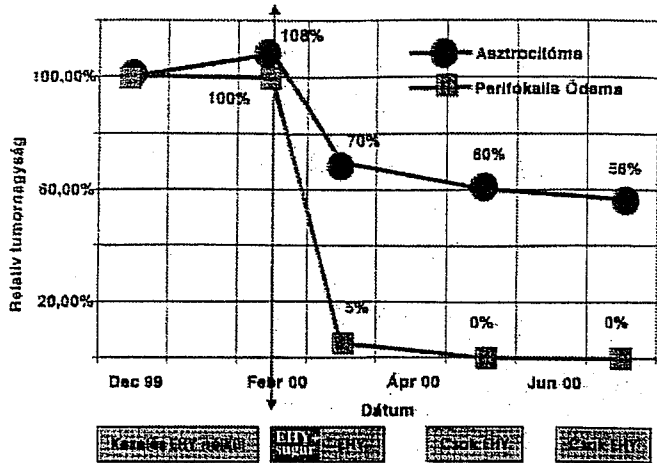
Az onkotermia loko-regionális (EHY) változata hazánkban is elfogadott gyógymód, több vezető hazai onkológiai intézmény is használja.

A hivatkozások jegyzéke és – ha szükséges – további, bővebb információ a szerzőknél rendelkezésre áll.

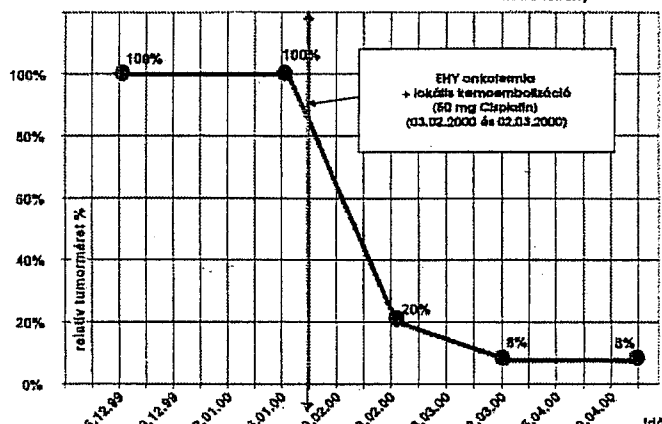
**Levelezési cím:**

**Prof. Dr. Szász András, SZIE, Gödöllő, Páter K. u. 1.**

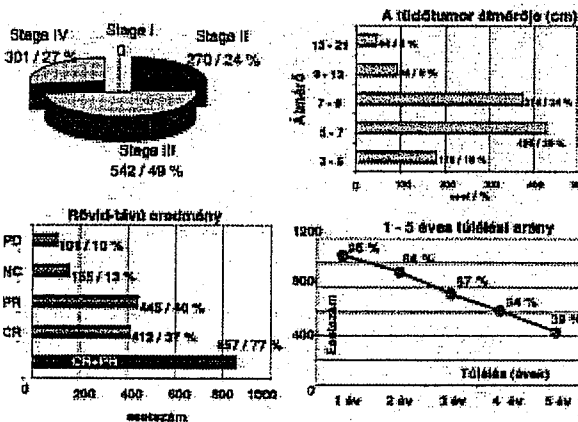
**Email:** profszasz@oncotherm.org



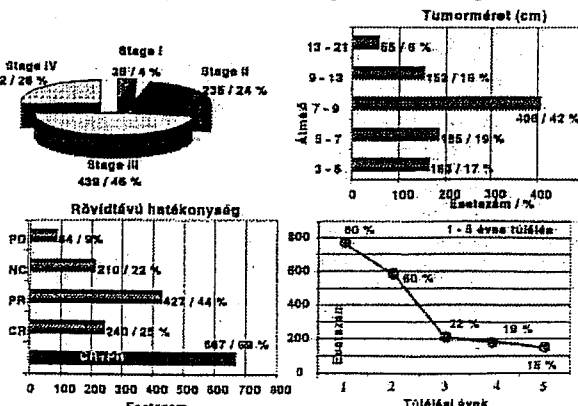
1. ábra. Asztrocitóma onkotermiás kezelési eredménye (Mikroterápia Intézet, Witten-Herdecke Egyetem, Németország).



2. ábra. Primér hepatocelluláris carcinoma onkotermiás kezelési eredménye (Witten-Herdecke Egyetem, Németország).



3. ábra. Malignus, nem-kiszéjtéses tödőtumor onkotermiás kezelési eredménye, 1113 eset (Japán-Kínai Barátság Kórház, Peking, Kína).



4. ábra. Májmetasztázisok onkotermiás kezelési eredménye, 961 eset (Japán-Kínai Barátság Kórház, Peking, Kína).