

Az oxigenizáció hatása a daganatok biológiai viselkedésére

TÓTH JÓZSEF DR.

Országos Onkológiai Intézet, Budapest

A rosszindulatú daganatokban gyakran ún. hypoxiás, csökkent oxigéntartalmú területek vannak (az oxigéntenzio < 7 Hgmm). A preklinikai, valamint klinikai vizsgálatok igazolták, hogy a hypoxia fokozza a tumorok progresszióját, agresszivitását. Szövettenyészeteken tanulmányozva az oxigén hatását, bebizonyosodott, hogy az oxigenizáció in vitro önmagában is gátolja az ép szövetek, a benignus és malignus tumorok sejteinek növekedését. Az onkoterápia szempontjából rendkívül fontos megállapítás, hogy ha egy daganatban az oxigén parciális nyomása kevesebb, mint 2,5 Hgmm, a sugárérzékenység lecsökken (intrinszik radiorezisztencia). Hypoxiás tumorokban számos kemoterápiás gyógyszer is hatástalan (kemorezisztencia). Oxigén hiányában vagy hypoxiás szövetekben a fotodinámiás kezelés is eredménytelennek bizonyult. Mindezen kísérleti és klinikai tapasztalatok alapján már évtizedek óta egyes intézetekben kiegészítő kezelésként, de egymagában is próbálkoznak a daganatos betegek oxigenizációjával. A leggyakoribb kezelési forma az oxigéngáz belélegeztetése (hiperbarikus oxigénterápia), vagy az oxigénnel telített víz alkalmazása fürdő vagy ivókúra formájában. A ma már nemzetközi kooperációban is végzett vizsgálatok egyértelműen igazolják az oxigénbevitel jótékony terápiás, radio- és kemoszenzitizáló hatását. Az általánosan alkalmazott eritropoietin-kezelés is bizonyítja az oxigenizáció jelentőségét a tumorterápiában. Időszerűnek látszik Magyarországon szakintézetekben nagy beteganyagban kivizsgálni az oxigenizáció tumorgátló, radio- és kemoszenzitizáló hatását.

Kulcsszavak: oxigenizáció, daganat, biológiai viselkedés

The effect of oxygenation on the biological behaviour of tumours. Malignant tumours often display hypoxic tissue areas where the oxygen tension is < 7 mm Hg. Studies in this field have proved that the hypoxic state boosts tumour progression and aggressive behaviour. In tissue culture experiments „in vitro” oxygenation was found to inhibit in itself the proliferation of cells of healthy tissues as well as benign and malignant tumours. It is a very important observation from oncotherapeutic point of view that in the presence of partial oxygen pressure < 2.5 mm Hg the radiosensitivity decreases (intrinsic radioresistance). Most of the anticancer drugs (cytostatics) are also ineffective in hypoxic tumours (chemoresistance). The same is true for photodynamic treatments in oxygen deficiency or hypoxia. From time to time attempts based on these experimental and clinical observations are made to use oxygenation either as an adjuvant or an independent treatment in tumour patients. The most frequent treatment forms are: inhalation of oxygen gas (hyperbaric oxygen therapy), use of oxygen saturated water either in water or drinking cure. Recent international studies unanimously confirm the beneficial effect of oxygen intake on therapy, radio- and chemosensitization. The widespread erythropoietin treatment underlines the significance of oxygenation in tumour therapy. It seems reasonable to extend the preliminary studies on the tumour inhibitory, radio- and chemosensitizing effect of oxygenation to large study populations in major medical institutes in Hungary.

Keywords: oxygenisation, neoplasm, biological behaviour

(Beérkezett: 2006. december 20.; elfogadva: 2007. május 21.)

Rövidítések

HBO = hiperbarikus oxigénkezelés „oxigénkamrában”; HIF = hypoxia-indukált faktor; iNOS = indukált nitrát-oxid-szintetáz; ROS = reaktív oxigéngyökök; TNF- α = tumornekrozis-faktor- α ; VEGF = vascularis endothelialis növekedési faktor

A szerkesztőség felkérésére írt tanulmány

Megközelítőleg 1 mm átmérőn túl a daganat növekedéséhez saját érhalózatra, vérellátásra van szükség, ami vagy a gazdaszervezet már meglévő ereiből, vagy a daganatsejtek által termelt, ún. angiogenezis-faktor hatására kialakuló véredényekből alakul ki [2, 12, 40]. A tumorok vérellátását a parenchymasejtek között fellelhető preformált résszerű ürok, ún. „vascularis csatornák” is támogatják, amelyek falát a daganatsejtek alkotják [38]. Az újonnan képződött érhalózat azonban a normális erekktől eltérő strukturális és funkcionális különbségekkel rendelkezik, mint az értágulatok, hiányzó vagy hiányos endothelbélés, basalis membránrendellenességek, szabálytalan tekervényes szerkezet, arteriovenozus söntök, vakonvégződés, a kontraktilis elemek, farmakofiziológiás receptorok hiánya stb. Mindezek az eltérések szabálytalan vagy lelassult véráramlást, csökkent oxigén- és tápanyagellátást okoznak, hypoxiás vagy anoxiás területek kialakulásával. A tumoros hypoxiát *Gray és mtsai* 1953-ban ismerték fel és írták le [2]. A daganatos hypoxia azt jelenti, hogy a tumorszövetben az oxigén parciális nyomása egy bizonyos kritikus < 7 Hgmm érték alá esik [40]. Az elmúlt több mint 50 év kutatásai és klinikai tapasztalatai bizonyították, hogy a szolid, malignus emberi daganatokban eltérő oxigéntartalmú és kiterjedésű hypoxiás régiók vannak, amelyek képesek befolyásolni a daganatok biológiai viselkedését. A hypoxiás állapot nem jósolható meg a tumor klinikopatológiai stádiumából, a szövettani szerkezetből és a lokalizációból. Az akut vagy krónikus hypoxiás állapot számos, a malignus progresszióban szerepet játszó tényezőt aktivál [40]. Mindezek alapján nem meglepő, hogy a kiterjedt multiplex hypoxiás területekkel rendelkező daganatok gyorsan proliferáló, agresszív, gyorsan metasztatizáló tumoroknak bizonyultak [2, 24, 40]. A hypoxiás régiókat tartalmazó tumorok arányát, tekintettel arra, hogy nem minden tumor oxigéntartalmát határozzák meg, nem ismerjük, de feltételezik, hogy ez megközelíti a 30%-ot [25, 26]. A hypoxiás állapotnak a tumorok kialakulásában és a malignizációban is szerepet tulajdonítanak [21]. A hypoxia szabályozza a tumorsejtek túlélési mechanizmusait, a géncsereket a genom instabilitását és a glükózanyagcserét [5, 7, 17, 34]. Számunkra azonban ennél sokkal fontosabb gyakorlati jelentőségű megállapítás, hogy a rosszindulatú daganatok csökkent oxigéntartalma ún. intrinzik sugár- és kemorezisztenciát eredményez [1, 3, 13, 14, 18, 22, 27, 30].

A daganatos betegek sugár- és kemoterápiás kezelésének sikere tehát sok esetben a tumor oxigéntartalmától is függ. Az irodalom kísérletes és emberi tumorokra vonatkozó adatainak tükrében már évtizedek óta foglalkoznak a malignomák oxigenizációs kezelésével, valamint az oxigén sugár- és kemorezisztenciát gátló hatásának vizsgálatával. Ennek kézenfekvő bizonyítéka annak a 12 radioonkológiai központnak a „COST B14 Working Group Oncology” elnevezésű nemzetközi közös vizsgálata, amely a hiperbarikus oxigén és a radioterápia összefüggéseit tanulmányozza 1999 óta. 2005-ben már az eredmények összefoglalását is elkészítették [30].

A jelen közleményben a teljesség igénye nélkül tárgyalom:

- az oxigén hatását a daganatok növekedésére és progressziójára;
- a hypoxia és a sugárérzékenység összefüggéseit;
- a hypoxia és a kemorezisztencia közötti kapcsolatokat;

- a hypoxiás állapot megszüntetésére alkalmazott terápiai lehetőségeket; és végül
- a daganatoxigenizáció adjuváns alkalmazásának előnyeit, időszerezését.

Megbeszélés

A daganatok biológiai viselkedését számtalan tényező együttes hatása befolyásolja. A két legfontosabb klinikai paraméter a daganat agresszivitása, ami alatt a gyors növekedést és a fokozott regionális vagy távoli áttétképződési hajlamot értjük. A másik fontos tényező a gazdaszervezet egészségi-immunológiai állapota. A tumorok biológiai viselkedését – agresszivitását – a genetikai „térképek” mellett legalább olyan mértékben a tumorszövet oxigénszintje is meghatározza. Az alacsony oxigénszint a sejtnyagcserében alapvető szerepet játszó energiatermelő és enzimikus folyamatokat képes gátolni [25, 26]. A daganatos hypoxiának számos típusa ismert. Szisztémás hypoxiát okozhat a vér alacsony oxigéntenzója, ami a nagy magasságban való tartózkodás vagy különféle, a légzőfelületet csökkentő tüdőbetegség alapján alakul ki. A vér csökkent oxigénszállító képességét okozza a methemoglobin-képződés szén-monoxid-mérgezés következtében. A szervezetben generalizáltan vagy lokálisan csökkent perfúzió eredményeképpen keringési vagy ischaemiás hypoxia alakul ki. A lokális diffúziós viszonyok romlása vezet az ún. diffuzionális hypoxiához. A különböző intoxikációk, cianidmérgezés stb. a sejtek oxigénfelhasználási képtelenségét okozhatják. A szolid tumorokban az oxigénszint általában alacsonyabb, mint a kiindulási szövetben. A különböző tumorokban az oxigénszintek közötti eltérés nagyobb, mint az intratumorális parciális oxigéntelítettségű területek közötti. A recidív tumorok oxigenizációja alacsonyabb, mint a megfelelő elsődleges daganaté [25].

Az oxigén hatása a daganatok növekedésére

Granowitz és mtsai [16] kimutatták in vitro vizsgálatokkal, hogy az MCF-7 emberi emlőadenokarcinóma sejtvonal és papillomavírus-E6-onkogénnel immortalizált elsődleges és áttéti karcinómák sejtenyészetei, valamint normál emlőmirigy-hámsejtek tenyészetének proliferációját a „hiperbarikus oxigén-” (HBO-) kezelés szignifikáns mértékben gátolja, és fokozott sejthalást, valamint apoptosist (programozott sejthalál) okoz. Az oxigenizáció apoptozist fokozó hatását számos szerző megerősítette [15, 24, 28]. Korábbi vizsgálatok megállapították, hogy a HBO-kezelés gátolja a tenyésztett Burkitt-lymphomasejtek proliferációját [42] az indukált egér-fibroszarkóma in vitro és a patkányban indukált tüdőkarzinóma növekedését in vivo [33, 37], az emberi prosztata karcinómasejtjeinek proliferációját in vivo [27].

A HBO a normális sejtek tenyészteteire a benignus és malignus tumorok sejteire egyaránt kifejti növekedést gátló hatását. Ez a tény arra enged következtetni, hogy a gátlás nem függ össze a karcinogenezissel, hanem konzervatív rögzült anyagcse-

re-folyamatokra hat. Megállapították, hogy a tartós hyperoxia – a normális átlagnál magasabb oxigéntelítettség – bár kisebb mértékben, szintén antiproliferatív hatású. Az oxigenizáció sejtproliferációra kifejtett hatásának mechanizmusa nem tisztázott minden részletében, megállapítható, hogy a hatás nem átmeneti toxikus, hanem állandósuló, a lánysejtekre is átöröklődik, de nem okoz sejtpusztulást [16].

A hypoxia szerepe a malignus progresszióban

A tumoros progressziót a gyors növekedés, a lokális invazív terjedés, a regionális vagy távoli áttétek kialakulása jellemzi. Mindezen folyamatok gyakran hypoxiás vagy anoxiás mikro-környezetben mennek végbe.

A parenchyma csökkent oxigénellátása következtében a daganatsejtekben végbemenő genetikai elváltozásokat az ún. „hypoxia-indukált faktor” (HIF), amely transzkripció faktor, szabályozza és alapvetően befolyásolja a sejtlelettanban fontos szerepet játszó gének átíródását [9].

A HIF-1 az oxigénszintre gyorsan reagáló HIF-1- α citoplazmatikus protein és az oxigéntenziótól függetlenül jelen lévő HIF-1- β nukleáris protein heterodimerje. Hypoxiás körülmények között a HIF-1- α alegységek a magba helyeződnek át, ahol a HIF-1- β -val heterodimerizálódnak, kialakítva az aktív HIF-1-proteint. A HIF-1 speciális, a célgéneknél elhelyezkedő, hypoxiás válaszelemekkel kapcsolódik össze, és a célgéneknél átíródását aktiválja. Ezek a gének kódolják az eritropoetint, a vascularis endothelialis növekedési faktort (VEGF), a glikolitikus enzimeket, a transferrint és más fehérjéket [34, 43].

A gyorsan proliferáló tumorsejtek fokozott oxigénigénye a daganatban érzékelődést, ún. angiogenezist vált ki. A legfontosabb angiogenezis-stimulátor a VEGF génjének átíródását a HIF-1 aktiválja. A VEGF mellett a HIF-1 más, a vérellátásban szerepet játszó fehérjét és receptort is szabályoz, mint a vérlemezke-eredetű növekedési faktor-B-t (PDGF-B), a VEGF receptor 1-t, az endothelin-1 által indukált nitrát-oxid-szintetáz (iNOS), a monocyta-kemotaktikus fehérjét, az adrenomedullint és az epidermalis növekedési faktort (EGF). A tumorsejtek magas glikolitikus aktivitással rendelkeznek oxigén jelenlétében is. A csökkenő oxigenizáció következtében emelkedik a glükózfelhasználás, és az ATP-képzés az oxidatív foszforilációból az anaerob glikolízis irányába tolódik, amelyet a HIF-1 szabályoz. A HIF-1 szerepet játszik az ún. glükóztranszporterek (GLUT-1) génjének, valamint a glikolitikus enzimek (hexokináz, aldoláz, laktát-dehidrogenáz, piruvát-kináz-M stb.) génjének aktiválása útján. A glükózlebontó kapacitást fokozva, a HIF-1 olyan prekursorok termelődését segíti, amelyek a sejtnövekedéshez szükségesek, és biztosítják az ATP-termelést oxigén hiányában is [25, 40]. A HIF-1 tehát az adaptációs-alkalmazkodási lehetőségeket indukálja, részben a VEGF által közvetített véredényproliferáció segítségével, valamint az aerob-anaerob anyagcsere-átkapcsolás szabályozásával, amely a sejtek energiaigényét hypoxiás körülmények között is biztosítja.

A HIF-1 mellett más hypoxia által szabályozott átíródási tényezők is szerepet játszanak a sejtválaszban. A nukleáris- κ B

faktor (NF- κ B) is aktiválódik, és a proinflammatorikus citokineket (interleukin-6 és 8-, a TNF- α és a cyclooxygenáz-2, (COX-2) géneket kódolja. A COX-2 angiogenezist és növekedést fokozó hatással rendelkezik, és képes aktiválni az urokináz-szerű plazminogén-aktivátorok és a mátrix metalloproteínáz-2 géneket [40].

A hypoxia genomikus változásokat is előidéz a tumorsejtekben. A genomikus változások és a klonális szelekció eredménye a malignus progresszió. A hypoxia és a következményes ROS által indukált pontmutációk, kromoszómaátrendeződések, és génszuszorozódások elősegítik az áttétképződést. A hypoxia a metasztázisképződést gátló szuppresszorgének inaktiválásával, az áttétképződésben szerepet játszó onkogének, az angiogenezis és a növekedési faktorokat kódoló gének expressziójával, génvariánsok kialakításával szintén fokozza a genomikus instabilitást. Másrészt a hypoxia szelekciós nyomást gyakorol a tumorsejtekre, miáltal az egyes sejtekben olyan proteomikus és genomikus alkalmazkodási (adaptív) anyagcsere-folyamatokat, változásokat okoz, amelyek elősegítik egyes sejtvonalak túlélését hypoxiás körülmények között is. Ezek a változások szelekciós előnyöket jelentenek a nem alkalmazkodó tumorsejtekkel szemben. Az adaptálódó daganatsejtek utódai növekvő arányban szaporodnak, és idővel a daganat domináns sejtpopulációját alkotják. Ezekből a sejtekből képződnek a lokális recidívák, az áttéti tumorok és a sugár- és kemorezisztens sejtpopulációk. Az ún. hypoxiás klonális szelekció növeli a daganatsejtek túlélő képességét, és apoptózisgátlást is előidéz [20, 21, 24, 25].

A reoxigenizáció és a malignus progresszió összefüggései

A hypoxiás állapot reoxigenizációja a sejtek megújulását gátolhatja, és a szuperoxidok és a szabad oxigéngyökök mennyiségének növelésével mutációkat válthat ki. A reoxigenizáció a szabad gyökök kialakulása mellett ún. sztrezválasz-gének aktiválását, az apoptózist gátló hőszokkprotein- és a sztrezválasz-átíródási faktorok (NF- κ B) kifejeződését indukálja [25, 26].

A hypoxia és a terápiás rezisztencia összefüggései

A tumorok egy része előre meg nem jósolható módon alig vagy a kívánatosnál gyengébben reagál a sugárkezelésre és a kemoterápiás gyógyszerek adagolására.

Ennek okát az irodalom adatai szerint a daganatos hypoxia jelenti, a mai napig nem teljesen tisztázott mechanizmus alapján.

A hypoxia és a sugárkezelés összefüggései

A hypoxia a sugárkezelés egyik fontos problémája, mivel a sugárérzékenység progresszív módon csökken, ha a tumorban az oxigén parciális nyomása kevesebb, mint 7,5, mások szerint 25–30 Hgmm [22, 41]. A sugárrezisztencia multifaktoriális

tényezők eredménye. A sejten jelen levő molekuláris oxigén fokozza a DNS-károsodásokat oxigénmentes gyökök kialakulása útján, ami a besugárzás és az intracelluláris víz kölcsönhatására jön létre. Oxigén hiányában azonos biológiai hatás háromszor magasabb sugárdózissal érhető el. Feltételezhetően a hypoxia által indukált proteom- és genom-változások alapvetően elősegítik a radiorezisztenciát az ún. hőszokkfehérjék szintjének növelésével, valamint a csökkent apoptotikus potenciál alapján [20, 22]. Az elégtelen sugárkezelés növeli a hypoxiás sejtek arányát a daganatban, és fokozza az áttétképző hajlamot [19, 29].

A hypoxia kezelésére használt HBO-terápia eredményességéről egyre több közlemény számol be [30]. Az oxigenizációt számos intézetben a radioszenzitizációra használják. A kezdeti sikerek alapján 12 onkológiai centrum nemzetközi vizsgálatok keretében a hiperbarikus oxigén és a radioterápia összefüggéseit tanulmányozza. Az 1999-ben indult vizsgálatok randomizált klinikai tanulmányok keretében a HBO sugárszenzitizáló hatását vizsgálták a fej-nyak régió recidív laphámrákján, a glioblastoma multiforme eseteken, a csontimplantátumok osteointegrációján, és a besugárzás késői medencei szövődeményeinek kezelésében. Az összefoglaló jelentések egyértelműen az oxigenizáció szignifikáns mértékű kedvező hatásairól számolnak be [30]. A besugárzás előtt vagy alatt alkalmazott oxigenizáció a cervixkarcinómák recidívját és a túlélést szignifikáns mértékben javítja [29, 36, 41]. Megállapították, hogy a fej és nyaki régió karcinómáinak kórlefolyását és a besugárzás szövődeményeit is kedvezően befolyásolja az oxigenizáció [1, 11, 14, 18, 29]. Japán vizsgálatok bizonyították, hogy az agytumороk recidív hajlamát csökkenti az oxigenizáció, valamint a túlélést is meghosszabbítja [22].

Fontos előnye az oxigénkezelésnek, hogy a késői krónikus sugárkárosodásokat, mint a csont- és porcnekrozist, chondronekrozist, a proctitist, a cystitist és a medencei szövődeményeket eredményesen lehet gyógyítani [19, 29, 30]. A HBO-kezelés kedvező hatását emlőrákos esetek lágyrészes- és csontnekrozisainál carlymphoedema esetekben is leírták [22, 30]. A leírtak alapján megállapítható, hogy az oxigenizáció a sugárkezelés eredményességét befolyásoló hatása mellett fontos prognosztikai tényező [10].

A daganatos hypoxia és a kemorezisztencia összefüggései

Bebizonyosodott, hogy a hypoxiás tumorok kemoterápiával szemben gyakran rezisztensek mind in vitro, mind in vivo körülmények között. A hypoxia-indukált kemorezisztencia feltételezett multiplex mechanizmuson alapul. Így a rezisztenciában szerepet játszik a hypoxia következtében kialakult sejtproliferáció-gátlás [17], a hypoxia által lecsökkentett citotoxicitás [1, 32] azokban a tumorokban, amelyekben a magas glikolitikus arány következtében acidózis jön létre a szövetekben. Szerepet játszanak továbbá hypoxiás stresszfehérjék, az apoptotikus potenciál elvesztése, ami átvisz bizonyos gyógyszerek iránti rezisztenciába [33].

Állatkísérletekben kimutatták, hogy a HBO a tumorok neovascularizációját is elősegíti, fokozva ezzel a kedvező mikrocirculációt. A cisplatin és oxigenizáció együttesen fokozta a növekedés gátlását egérovárium-karcinómákban. Az 5-fluorouracil és HBO együtt szarkóma-180-implantátumok gyógyszerérzékenységét fokozta. Ezek az eredmények arra utalnak, hogy az oxigenizáció fokozza az alkiláló szerek iránti érzékenységet. A HBO és a doxorubicin együttesen erősebb citolitikus hatást mutatott, mint egyedül a doxorubicin-kezelés; és a tüdőáttétek számát is nagymértékben csökkentette [1, 32, 33]. Az oxigenizáció a prosztata-karcinómasejtek növekedését gátolja, és fokozza a rákellenes gyógyszerek iránti érzékenységet. In vitro Burkitt-lymphomasejtek nitrogénmustárral egy időben kapott HBO-kezelésével nagymértékű citotoxicitás volt elérhető [1, 27]. Újabban megállapították, hogy a daganatos hypoxia nagymértékben megváltoztatja a citokinek (interferon- γ , tumornekrozisfaktor- α) hatékonyságát, és megváltoztatja a limfociták által aktivált ún. killersejtek interleukin-2 által közvetített aktivitását is [35].

A hypoxiás állapot és a fotodinámiás terápia összefüggése

A tumorsejtek szelektív módon porfirineket képesek felvenni. A porfirinek fényérzékenyítő hatással rendelkeznek. A porfirintartalmú sejteket ezután megfelelő hullámhosszal rendelkező lézertífnyel világítják meg. Fény hatására intracellulárisan olyan fotokémiai folyamatok zajlanak le, amelyek a sejten belüli reaktív oxigénmolekulák számát megnövelik. A folyamatban nagy mennyiségben ún. szabad gyökök képződnek, a szabad gyökök DNS- és sejtmembrán-károsodást okozva elpusztítják a daganatsejtet. A fotodinámiás hatás oxigén hiányában vagy csökkent oxigenizációs állapotban természetesen csökken, illetve gátlódik [1, 6, 8].

A hypoxiás állapotra ható kemoterápiás gyógyszerek

A tumoros hypoxia által aktivált, de a szisztémás toxicitástól mentes vegyületek kutatása reményt keltő eredményekhez vezetett.

Megközelítőleg 6 olyan molekulát fejlesztettek ki, amely a hypoxiás sejteken fejti ki daganatellenes hatását. Így a Tirapamazin (TPZ), amely a tumorsejtekben DNS-károsodást okoz oxigénérzékeny bioredukció útján. Az AQ4N terciér N-oxid-amin egy bioreduktív szer, amely két-elektron-enzimredukció útján a citokrom P450-család közreműködésével hat, szorosan kötődik a DNS-hez, és hatékony topoizomeráz II-gátló. Oxigén jelenlétében csökken az AQ4N mennyisége. Az EO9 a mitomicin C és a porfiromicin természetes terméke, a quinonok csoportjába sorolható. Az RH1 szintén quinonszármazék és bioreduktív szer. A NLCQ1 nitroimidazol-származék szintén bioreduktív szer. A CB1954 nitro-anilin-mustár hypoxia következtében kialakult nitro-

csoport redukciójával a mustár aktiválását okozza [2]. Ezek a vegyületek hypoxiás körülmények között is ki tudják fejteni tumorgátló hatásukat.

A hypoxiás állapot megszüntetésére alkalmazott kezelési módszerek

A tumoros és nem daganatos betegek oxigenizációjára leggyakrabban az ún. HBO-metodikát használják. Az eljárás lényege, hogy 1,5 atmoszféra nyomással 100–95%-os oxigéngázt lélegeztetnek be 10 perc–2 óra időtartammal oxigénkamrában, egy vagy több alkalommal rendszerint a besugárzás vagy kemoterápiás infúzió előtt.

Az oxigénpalackból történő közvetlen belélegeztetést is széles körben alkalmazzák, ebben az esetben a beteg az oxigént orrmaszkon keresztül lélegzi be. A másik igen gyakori eljárás az oxigénnel telített vízfürdő vagy ivókúra formájában történő alkalmazása. A vizet speciális készülékben oxigéngáz átáramoltatásával telítik. Egy új módszerrel az oxigénszaturációt elektrolízissel hozzák létre, amikor is a telítettség 14 hónapig stabil marad. Ózonnal is történtek sikeres oxigenizációs próbálkozások, természetesen csak a nitrogén-oxidoktól mentes oxigénből előállított ózon alkalmas a betegek kezelésére, az ózon alkalmazása azonban nem ment át az általános gyakorlatba [31].

Az oxigén a tumorszövetbe vagy közvetlen diffúzióval, vagy a vörösvértestek, vérsavó közvetítésével a daganat vagy a szervezet véredényeiből 200 mikron széles diffúziós távolságon belül elhelyezkedő tumorsejtekbe kerül be. Ennek következtében a vérszegény betegek oxigenizációja nem mindig sikeres. A fentiek értelmében a daganatos betegekben kialakuló vérszegénység természetesen csökkenti az oxigenizáció tumorgátló hatását. Fürdő- vagy ivókúrák alkalmazásakor azonban a testfelszíni vagy a gastrointestinalis csatornára lokalizált karcinómák anémiás betegekben is kifejthetik a sugárrezisztenciát, kemorezisztenciát vagy növekedést gátló hatásukat [4]. A daganatos anémia kezelésére általában az eritropoietint alkalmazzák. Az eritropoietin-kezelés akár a hemoglobinszinttől függetlenül is fokozza a tumorsejtek oxigenizációját. A rekombináns humán eritropoietin hatását emberi epidermoid és colorectalis karcinómákból származó sejtvonalakon és xenograftokon tanulmányozva megállapították, hogy a daganat véredényei kitágultak, és a tumorxenograftokban fokozódott az 5-fluorouracil kemoterápiás, daganatgátló hatása [39].

A tumorokba vezetett elektróddal pontosan meghatározható az oxigenizáció mértéke, az oxigén parciális nyomása a daganatban [12, 25, 26]. Cervixkarcinómákban 10 Hgmm-nél alacsonyabb oxigénszint hypoxiás állapotot jelent [20, 21, 22]. A hypoxiás állapot prognosztikai paraméterként is használható, mivel bebizonyosodott, hogy a hypoxiás cervix-, fej-nyak, bőrkarcinómás esetek statisztikailag szignifikáns mértékben rövidebb túlélést mutattak, és kemo-, valamint sugárrezisztensnek bizonyultak [17, 18, 20, 21, 23]. Ezzel szemben az oxigenizációval a tumor terjedését nem tudták megakadályozni [19, 21]. Cox-regressziós analízissel meghatározták azt az oxigénszintet (< 2,5 Hgmm), amely alapján sugárrezisztencia várha-

tó. Ez az oxigéntenzio alacsonyabb, mint a hypoxiás állapot jellemzésére megadott 7 Hgmm [25]. A vizsgálatok arra utalnak, hogy a különböző tumorfélések hypoxiás küszöbértéke némileg eltérő.

Megjegyzés, ajánlások

A világ számos rákkutató központjában – akár nemzetközi együttműködés formájában is – tanulmányozzák a daganatos hypoxia jelentőségét és hatását a tumorok biológiai viselkedésére, a surárrezisztencia, és a kemorezisztencia csökkentésére, valamint speciális hypoxiás tumorsejtekre mint célszövetre ható daganatgátló szerek kifejlesztését, kipróbálását.

A magyar onkoterápiában tudomásom szerint nagy beteganyagban szakintézetben az oxigenizáció daganatgátló vagy a sugár- és kemorezisztenciát csökkentő hatását nem vizsgálták. Ennek számos, részben csak feltételezett oka lehetséges, mint például az onkoterapeuták idegenkedése a nem hagyományos vagy klasszikus célterápiák mellett más adjuváns kezelések kipróbálásától. Lehetséges a módszer ismeretének hiánya, az eredmények alulértékelése; az oxigén alkalmazásához szükséges berendezések ára, a magas működtetési költségek. Biztosan finansiális szempontok is szerepet játszanak abban, hogy ez a nem invazív, hatékony, viszonylag olcsó, gyakorlatilag szövődménymentes eljárás széles körben elterjedjen.

A daganatos betegek sikeresebb kezelésének érdekében célszerűnek látszik az erre alkalmas és felkészült intézetekben – akár munkamegosztás formájában is – nagy beteganyagban megvizsgálni a daganatoxigenizáció terápiás hatását és szerepét a sugárrezisztencia és kemorezisztencia leküzdésében. A jelen összefoglalás megírására a daganatos betegek sorsa iránt érzett aggodalom mellett személyes családi tragédiám is ösztönzőleg hatott.

Köszönetnyilvánítás

Hálásan köszönöm a kézirat átolvasása után kapott szakmai tanácsokat, javaslatokat Eckhardt Sándor akadémikusnak és Tímár József professzor úrnak.

Irodalom

- [1] Al-Waili, N. S., Butler, G. J., Beale, J. és mtsai.: Hyperbaric oxygen and malignancies: a potential role in radiotherapy, chemotherapy, tumor surgery and phototherapy. *Med. Sci. Monit.*, 2005, 11, RA279–289.
- [2] Boyle, R. G., Travers, S.: Hypoxia: targeting the tumour. *Anticancer Agents Med. Chem.*, 2006, 6, 281–286.
- [3] Brizel, D., Hage, W., Dodge, R. és mtsai.: Hyperbaric oxygen improves tumor radiation response significantly more than carbogen/nicotinamide. *Radiat. Res.*, 1997, 147, 715–720.
- [4] Caro, J. J., Salas, M., Ward, A. és mtsai.: Anemia as an independent prognostic factor for survival in patients with cancer. *Cancer*, 2001, 91, 2214–2221.
- [5] Cheng, K. C., Loeb, L. A.: Genomic instability and tumor progression: mechanistic considerations. *Adv. Cancer Res.*, 1993, 60, 121–156.

- [6] *Chen, Q., Huang, Z., Chen, H. és mtsai*: Improvement of tumor response by manipulation of tumor oxygenation during photodynamic therapy. *Photochem. Photobiol.*, 2002, 76, 197–203.
- [7] *Christofori, G.*: New signals from the invasive front. *Nature*, 2006, 441, 444–450.
- [8] *Dalla Via, L., Marciiani Magno, S.*: Photochemotherapy in the treatment of cancer. *Curr. Med. Chem.*, 2001, 8, 1405–1418.
- [9] *Durand, R. E.*: The influence of microenvironmental factors during cancer therapy. *In Vivo*, 1994, 8, 691–702.
- [10] *Feldmeier, J., Carl, U., Hartmann, K. és mtsai*: Hyperbaric oxygen: does it promote growth or recurrence of malignancy? *Undersea Hyperb. Med.*, 2003, 30, 1–18.
- [11] *Ferguson, B., Hudson, W., Farmer J. jr.*: Hyperbaric oxygen therapy for laryngeal radionecrosis. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.*, 1987, 96(1 Pt 1), 1–6.
- [12] *Folkman, J.*: What is the evidence that tumors are angiogenesis dependent? *J. Natl. Cancer Inst.*, 1990, 82, 4–6.
- [13] *Fyles, A. W., Milosevic, M., Wong, R. és mtsai*: Oxygenation predicts radiation response and survival in patients with cervix cancer. *Radiother. Oncol.*, 1998, 48, 149–156.
- [14] *Gatenby, R. A., Kessler, H. B., Rosenblum, J. S. és mtsai*: Oxygen distribution in squamous cell carcinoma metastases and its relationship to outcome of radiation therapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 1988, 14, 831–838.
- [15] *Graeber, T. G., Osmanian, C., Jacks, T. és mtsai*: Hypoxia-mediated selection of cells with diminished apoptotic potential in solid tumours. *Nature*, 1996, 379, 88–91.
- [16] *Granowitz, E. V., Tonomura, N., Benson, R. M. és mtsai*: Hyperbaric oxygen inhibits benign and malignant human mammary epithelial cell proliferation. *Anticancer Res.*, 2005, 25(6B), 3833–3842.
- [17] *Harris, A.*: Hypoxia – a key regulatory factor in tumour growth. *Nat. Rev. Cancer*, 2002, 2, 38–47.
- [18] *Henk, J. M.*: Late results of a trial of hyperbaric oxygen and radiotherapy in head and neck cancer: a rationale for hypoxic cell sensitizers? *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 1986, 12, 1339–1341.
- [19] *Hoskin, P. J., Sunders, M. J., Dische, S.*: Hypoxic radiosensitizers in radical radiotherapy for patients with bladder carcinoma: hyperbaric oxygen, misonidazole, and accelerated radiotherapy, carbogen, and nicotinamide. *Cancer*, 1999, 86, 1322–1328.
- [20] *Höckel, M., Knoop, C., Schlenger, K. és mtsai*: Intratumoral pO₂ predicts survival in advanced cancer of the uterine cervix. *Radiother. Oncol.*, 1993, 26, 45–50.
- [21] *Höckel, M., Schlenger, K., Aral, B. és mtsai*: Association between tumor hypoxia and malignant progression in advanced cancer of the uterine cervix. *Cancer Res.*, 1996, 56, 4509–4515.
- [22] *Höckel, M., Schlenger, K., Mitze, M. és mtsai*: Hypoxia and radiation response in human tumors. *Semin. Radiat. Oncol.*, 1996, 6, 3–9.
- [23] *Höckel, M., Schlenger, K., Höckel S. és mtsai*: Tumor hypoxia in pelvic recurrences of cervical cancer. *Int. J. Cancer*, 1998, 79, 365–369.
- [24] *Höckel, M., Schlenger, K., Hocke, S. és mtsai*: Hypoxic cervical cancers with low apoptotic index are highly aggressive. *Cancer Res.*, 1999, 59, 4525–4528.
- [25] *Höckel, M., Vaupel, P.*: Tumor hypoxia: Definitions and current clinical, biologic, and molecular aspects. *Cancer Spectr.*, 2001, 93, 266–276.
- [26] *Höckel, M., Vaupel, P.*: Tumor hypoxia: definitions and current clinical biologic and molecular aspects. *J. Natl. Cancer Inst.*, 2001, 93, 266–276.
- [27] *Kalns, J., Krock, L., Piepmeier, E. J. R.*: The effect of hyperbaric oxygen on growth and chemosensitivity of metastatic prostate cancer. *Anticancer Res.*, 1998, 18, 363–368.
- [28] *Kim, C. Y., Tsai M. H., Osmanian, C. és mtsai*: Selection of human cervical epithelial cells that possess reduced apoptotic potential to low-oxygen conditions. *Cancer Res.*, 1997, 57, 4200–4204.
- [29] *van der Kleij, A. J., Schmutz, J.*: Hyperbaric oxygen therapy and late sequelae of radiation therapy: the genito-urinary tract and gastrointestinal tract. In: Wattel F, Mathieu D, eds: *Traité de médecine hyperbare*. Paris: Ellipse, 2002, 361–381.
- [30] *Mayer, R., Hamilton-Farrell, M. R., van der Kleij, A. J. és mtsai*: Hyperbaric oxygen and radiotherapy. *Strahlenther. Onkol.*, 2005, 181, 113–123.
- [31] *Mohl, P.*: Oxigénterápiák. Az energiával való feltöltődés egészséges módja. Z-Press, Miskolc, 2005.
- [32] *Nordmark, M., Hoyer, M., Keller, J. és mtsai*: The relationship between tumor oxygenation and cell proliferation in human soft tissue sarcomas. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 1996, 35, 701–708.
- [33] *Petre, P. M., Baciewicz, F. A. jr., Tigan, S. és mtsai*: Hyperbaric oxygen as a chemotherapy adjuvant in the treatment of metastatic lung tumors in a rat model. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 2003, 125, 85–95.
- [34] *Russo, C. A., Weber, T. K., Volpe, C. M. és mtsai*: An anoxia inducible endonuclease and enhanced DNA breakage as contributors to genomic instability in cancer. *Cancer Res.*, 1995, 55, 1122–1128.
- [35] *Rynolds, T. Y., Rockwell, S., Glazer, P. M.*: Genetic instability induced by the tumor microenvironment. *Cancer Res.*, 1996, 56, 5754–5757.
- [36] *Sundfor, K., Lyng, H., Trope, C. G. és mtsai*: Treatment outcome in advanced squamous cell carcinoma of the uterine cervix: relationship to pre-treatment tumor oxygenation and vascularization. *Radiother. Oncol.*, 2000, 54, 101–107.
- [37] *Teicher, B. A., Holden, S. A., Al-Achi, A. és mtsai*: Classification of antineoplastic treatments by their differential toxicity toward putative oxygenated and hypoxic tumor subpopulations in vivo in the FSaII murine fibrosarcoma. *Cancer Res.*, 1990, 50, 3339–3344.
- [38] *Tímár J., Tóth J., Döme B. és mtsai*: Tumor-sinusok avagy vaszkuláris csatornák malignus daganatokban. *Magy. Onkol.*, 2000, 44, 105–107.
- [39] *Tóvári J., Gilly, R., Rásó E. és mtsai*: Recombinant human erythropoietin in human xenograft models. *Cancer Res.*, 2005, 65, 7186–7193.
- [40] *Vaupel, P.*: The role of hypoxia-induced factors in tumor progression. *The Oncologist*, 2006, 9, Suppl. 5, 1–15.
- [41] *Watson, E. R., Halnan, K. E., Dische, S.*: Hyperbaric oxygen and radiotherapy: a Medical Research Council trial in carcinoma of the cervix. *Br. J. Radiol.*, 1978, 51, 879–887.
- [42] *Wheeler, R. H., Dirks, J. W., Lunardi, I. és mtsai*: Effect of hyperbaric oxygen on the cytotoxicity of Adriamycin and nitrogen mustard in cultured Burkitt's lymphoma cells. *Cancer Res.*, 1979, 39, 370–375.
- [43] *Young, S. D., Marshall, R. S., Hill, R. P.*: Hypoxia induces DNA overreplication and enhances metastatic potential of murine tumor cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1988, 85, 9533–9537.

(Tóth József dr.,
Budapest, Ráth György u. 7–9., 1122
e-mail: joto@oncol.hu)