

# 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 fotodinamiás 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 = hiperbárikus oxigénkezelés „oxigénkamrában”; HIF = hypoxia-indukált faktor; iNOS = indukált nitrát-oxid-szintetáz; ROS = reaktív oxigéngyökök; TNF- $\alpha$  = tumornekrózis-faktor- $\alpha$ ; 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 őrök, ún. „vascularis csatornák” is támogatják, amelyek falát a daganatsejtek alkotják [38]. Az újonnan képződött érhalózat azonban a normális erekkel eltérő strukturális és funkcionális különbségekkel rendelkezik, mint az értágulatok, hiányzó vagy hiányos endothelbélés, basalis membránrendellenességek, szabálytalan tekervényes szerkezet, arteriovenozus söntök, vakonvégződés, a kontraktilis elemek, farmakofiziológiai 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 bebizonyították, 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 génextpressziókat 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. intrinszik 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 terápiás lehetőségeket; és végül
- a daganatoxigenizáció adjuváns alkalmazásának előnyeit, időszzerűségét.

## 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 enzimátikus 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. diffúziós hypoxiához. A különböző intoxikációk, cianidmérgezés stb. a sejtek oxigénfelhasználási képességét 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 emlő-adenokarcinoma 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 sejthalált, valamint apoptosist (programozott sejthalál) okoz. Az oxigenizáció apoptosist 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 tenyészetekre 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 átöröklik, 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- $\alpha$  citoplazmatikus protein és az oxigéntenziótól függetlenül jelen lévő HIF-1- $\beta$  nukleáris protein heterodimerje. Hypoxiás körülmények között a HIF-1- $\alpha$  alegységek a magba helyeződnek át, ahol a HIF-1- $\beta$ -val heterodimerizálódnak, kialakítva az aktív HIF-1-proteint. A HIF-1 speciális, a célgénekben elhelyezkedő, hypoxiás válaszelemekkel kapcsolódik össze, és a célgének átíródását aktiválja. Ezek a gének kódolják az eritropoetint, a vasculáris 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 vérrellátásban 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. glükóztanszporterek (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 sejtválásban. A nukleáris-kB

faktor (NF-kB) is aktiválódik, és a proinflammatorikus citokineket (interleukin-6 és 8-, a TNF- $\alpha$  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 metalloproteináz-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 metasztatizálódást 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 oxigénradikálok mennyiségének növelésével mutációkat válthat ki. A reoxigenizáció a szabad gyökök kialakulása mellett ún. sztrepszválasz gének aktiválását, az apoptózist gátló hőszokprotein- és a sztrepszválasz-átíródási faktorok (NF-kB) 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 belül 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 apoptoticus 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 szövődésményeinek 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 körlefolysását és a besugárzás szövődésményeit is kedvezően befolyásolja az oxigenizáció [1, 11, 14, 18, 29]. Japán vizsgálatok bizonyították, hogy az agytumorok recidív hajlamát csökkenti az oxigenizáció, valamint a túlélést is meghosszabbítja [22].

Fontos előnye az oxigénkezelésnek, hogy a késői krónikus sugárkárosodásokat, mint a csont- és porcnekrózist, chondronekrózist, a proctitist, a cystitist és a medencei szövődésményeket eredményesen lehet gyógyítani [19, 29, 30]. A HBO-kezelés kedvező hatását emlőrákos esetek lágyszövet- és csontnekrózisainál carlymphoedema esetében 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 neovaszkularizációját is elősegíti, fokozva ezzel a kedvező mikrocirkulációt. 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 érzékenységét. 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- $\gamma$ , tumornekrózisfaktor- $\alpha$ ) hatékonyságát, és megváltoztatja a limfokinek által aktivált ún. killersejtek interleukin-2 által közvetített aktivitását is [35].

### A hypoxiás állapot és a fotodinámiai terápia összefüggése

A tumorsejtek szelektív módon porfirineket képesek felvenni. A porfirinek fényérzékenyítő hatással rendelkeznek. A porfirintartalmú sejteket ezután megfelelő hullámhosszal rendelkező lézertípussal 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 fotodinámiai 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 tercier N-oxid-amin egy bioreduktív szer, amely két-elektron-enzimredukció útján a citokrom P450-család közreműködésével hat, szorosán 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 oxigéngáz lélegeztetnek be 10 perc–2 óra időtartammal oxigénkamrában, egy vagy több alkalommal rendszerint a besugárzás vagy kemoterápiás infúzió előtt.

Az oxigénpalackból történő közvetlen belélegeztést is széles körben alkalmazzák, ebben az esetben a beteg az oxigén 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 tumorfélésegek 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 sikerebb kezelésének érdekében célszerűnek látszik az erre alkalmas és felkészült intézetekben – akár munkamegosztás formájában is – nagy beteganyag megvizsgálása 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. Moni.*, 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., Doerge, 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.