

# Az elektroterápia lehetőségei az onkológiai megbetegedésekben

SÁPI ORSOLYA, GÖNCZŐ ANDREA, FEHÉRNÉ KISS ANNA

SZTE-SZAKK Központi Fizioterápiás - és Rehabilitációs Részleg és Oktatási Csoport

## ÖSSZEFOGLALÁS

Mi a reális, elvárható vagy evidencia alapú? Hogyan kezeljük biztonságosan, effektíven és hasznosan a betegeinket? Milyen irányelvek állnak rendelkezésünkre? Hogyan értelmezzük a nem teljesen világos megfogalmazásokat? Csupán néhány kérdés, mely felmerülhet bennünk a témával kapcsolatban. A tumoros betegek elektroterápiás kezelése még a mai napig vitákat indító témakör a fizioterápia területén, így hazánkban is. Közleményünk célja nem egy protokoll felállítása vagy állásfoglalás, hanem a jelenlegi álláspontok áttekintése a hazai és nemzetközi kutatási eredmények tükrében. Az objektív adatokra történő támaszkodás ezen az ellentmondásokkal teli területen alapvető, noha mindannyian tudjuk, hogy ez csak egy része az evidencia alapú fizioterápiának.

**Kulcsszavak:** tumor, pulzáló/folyamatos ultrahang, elektromos stimuláció terápia, neuromuscularis elektromos stimuláció, iontophoresis, alacsony energiájú lézer terápia, rövidhullám terápia, lökéshullámterápia, mágnessterápia

## SUMMARY

*What are realistic, desirable goals or examples of evidence based practice in therapy? How can we be safe, effective and provide benefit for the patients? Are there any guidelines available for us? How to interpret these directives which are not completely clear? These are only some of the emerging questions which related to this topic. Nowadays there are still some debate in our country on treating cancer patients with electrotherapy. The aim of this paper was not to make a recommendation or a proposal but to give a review on international and national research articles. We would like to draw attention to the importance of the follow-up and comparison of international studies. Relying on objective data is fundamental in this field which is full of contradictions.*

**Keywords:** cancer; continuous/pulsed ultrasound, electrical stimulation therapy, neuromuscular electrical stimulation, iontophoresis, low-level laser therapy, short-wave therapy, shock wave therapy, magnetic fields therapy

## BEVEZETÉS

A címben megjelölt témakör problematikáját az jelenti, hogy a tumoros betegek elektroterápiás kezelésének lehetőségei igen korlátozottak. Akad olyan terápia, mely alkalmazása fokozott óvatosságot kíván, de van olyan is, melyet bátrabban használhatunk. Ahhoz, hogy ezeknek a feltételeit alaposan megismerjük, mindig kritikusan kell értékelnünk az információkat és kutatnunk kell a lehetséges szövődményeket, következményeket. Cikkünk áttekintést kíván nyújtani a jelenleg rendelkezésünkre álló kutatási eredményekről.

## FOLYAMATOS, PULZÁLÓ ULTRAHANG

Torontói Egyetem protokolljában olvashatjuk, hogy a folyamatos és pulzáló ultrahangot (UH) nem ajánlják a

feltételezett, illetve megerősített rosszindulatú daganatok régiójában. Amíg a diagnózis nincs megerősítve az abnormális növekedést számításba kell venni. Elővigyázatosság szükséges abban az esetben, ha a daganatos múlttal rendelkező beteg 5 éve fennálló fájdalma diagnosztizálatlan eredetű. Az UH a tumor sejtek növekedését, stimulálását okozza és az új véredények fejlődését indukálja, melyek segítenek a távolabbi tumor növekedését tápanyaggal ellátni, illetve támogatja a potenciális metastasisokat.

Az UH tehát fokozza a tumor növekedést és a metastasisok előfordulását az állatokon végzett kísérleteket figyelembe véve. Ezen hatások okozója az UH által fokozott angiogenesis. Kiemelnénk több kísérletet-sorozatokat, mellyel az UH hatásait vizsgálták ebben a betegségekben.

Az alábbi megfigyeléssel *Siccard-Rosenbaum* és kutatócsoportja (1995) terápiás UH-ot alkalmazott malignus neoplasma esetén, ugyanis meggyőző tudományos bizonyítékot akartak nyújtani annak káros hatására. Be akarták bizonyítani, hogy ez a fajta kezelés kontraindikált tumor esetén, ugyanis néhány tanulmányban az olvasható, hogy a megnövekedett szöveti hőmérséklet ( $>42\text{ °C}$ ) el tudja pusztítani a tumorsejteket. Arra törekedtek, hogy a folyamatos UH alkalmazásával utánkövessék a tumor növekedését és metastasis kialakulását. Ennek érdekében 71 egérben tumort hoztak létre. Mikor a tumor 0,5 cm-re megnőtt, akkor az egereket véletlenszerűen kontroll ( $n=34$ ), illetve kísérleti ( $n=37$ ) csoportra osztották. A kísérleti csoport 10 alkalmas kezelést kapott 2 hetes periódusban, 3MHz, 1,0 W/cm<sup>2</sup>, 5 perces folyamatos UH-gal, melyet közvetlenül a tumor felett alkalmaztak. A kontroll csoport ugyanabban a bánásmódban részesült, kivéve az UH kezelést. A tumor tulajdonságait az 1, 7, 14. napon vizsgálták. A kimetszést követően a tumort lemérték és az egereket is kiértékeltek bonctanilag, szövettanilag, kiemelve a regionális nyirokcsomókat. Mindegyik tumor idővel megnagyobbodott, de a végső tumor nagysága és tömege a kísérleti csoportban nagyobb volt (789 mm, 0,932 g) mint a kontroll csoportban (396 mm, 0,506 g). Szignifikáns különbséget egyik csoportban sem találtak a nyirokcsomó áttétet figyelve. A kutatócsoport ezek alapján rámutatott, hogy a folyamatos UH az ismert tumor, illetve sejtett tumor régiójában káros hatással van.

3 évre rá *Siccard-Rosenbaum* és *mtsai* (1998) egereken alkalmazott folyamatos, illetve pulzáló UH-ot. Már bebizonyosodott, hogy a folyamatos UH növeli a tumor méretét, de most a növekedés mértékét akarták összehasonlítani alacsony energiájú folyamatos UH és pulzáló UH alkalmazását követően. Az állatok a kísérlet előtt subcutan methylocholanthere tumor sejteket kaptak. Az egereket véletlenszerűen 3 csoportba osztották: 60 egér 5 perces, 0,75W/cm<sup>2</sup> alacsony-energiájú folyamatos UH-ot (LC US csoport), 63 egér 12,5 perces 1,5 W/cm<sup>2</sup> pulzáló UH-ot (pulzáló US csoport) kapott, és 51 egér kontroll csoportként szolgált. Az LC és pulzáló UH csoportot ugyanakkora UH energia érte, és mindkettő kísérleti csoport 10 alkalmas 3MHz-es kezelésben részesült közvetlenül a tumor felett. A kezelés után a tumort eltávolították és megmérték, egyirányú varianciaanalízissel elemezték az adatokat. A tumor változását grammban és mm<sup>3</sup>-ben is megadták. A tumor adatainak átlaga az LC US csoportban 0,563 g és 564 mm<sup>3</sup>, a pulzáló UH-ot kapók esetén 0,560 g, 525 mm<sup>3</sup> míg a kontroll csoportban 0,516 g, 406 mm<sup>3</sup>. Ezek alapján a kutatók kijelentették, hogy a folyamatos és pulzáló UH hasonló hatásokat

eredményezett a tumor növekedése esetén, illetve, hogy a kezelés rossz hatása is bebizonyosodott.

*Bunte* és *mtsai* (2006) tanulmánya a tumor histopathológiás változásait értékelte ki az UH kezelés alatt. 27 subcutan melanómában szenvedő egeret kezeltek folyamatos UH-gal (1MHz, 2,3 W/cm<sup>2</sup>). Analizálás során kontraszt anyag terjedését, feldúsulását figyelték Doppler készülék segítségével, mely alapján kijelentették, hogy a neoplasma-mában szignifikánsan növekedett a keringési terület. A megfigyelés során a melanómában a behatás növelte a vérzést és intracelluláris oedemát okozott, illetve a tumor-kapillarisokban visszafordíthatatlan dilatáció történt. A tanulmány konklúziója tehát, hogy az UH szövettani változásokat produkál a tumor keringésében, melyet megfigyelhetőek voltak kontrasztanyag Doppler UH segítségével.

Ezen források mindegyike tisztán bemutatja, hogy valóban negatív hatással bír az UH kezelés, mely iránymutató a munkánk során. Persze, ha a tumoros beteg egészségügyi problémája igazoltan a tumortól független, attól távoli régióban található, akkor az UH kezelésnek semmi akadályát nem látják a szakirodalomban.

## EGYENÁRAMÚ ÉS KISFREKVENCIÁS KEZELÉSEK / ELEKTROMOS STIMULÁCIÓ

A Kanadai Gyógytornászok Társaságának protokollja szerint az elektromos stimulációt (E-stim) a sejtett és megerősített malignáció esetén kerülni kell. Az abnormális növekedést számításba kell venni míg a diagnózis nincs megerősítve. Elővigyázatosság szükséges abban az esetben, ha a daganatos múlttal rendelkező beteg fájdalma az utóbbi 5 évben diagnosztizálatlan eredetű. Az E-stimuláció fokozza a rákos sejtek növekedését és szóródását. A csont gyakori metastatikus hely több ráktípus esetén, így a TENS fájdalomcsillapító kezelése sokszor eltakarja a metastatikus betegség, állapot korai jeleit. Az E-stimuláció képes stimulálni a DNS szintézist és a sejtválaszt, ezért potenciálisan növeli a tumorsejtek növekedését. Ez a fajta elektroterápiás kezelés angiogenicus hatása képes fokozni a tumorszóródást is. Ezzel szemben kijelentik, hogy a TENS használható fájdalomkezelésre a beteg enyhítő, csillapító terápiájaként, illetve az NMES (Neuromuscular Electrical Stimulation) javíthatja a végállapotú és nem malignus betegek életminőségét. A kezelés késlelteti a fizikai kifáradást, és növeli a járást segítő eszközök használatához szükséges erőt. *Ronchetto* és *mtsai* (2004) szerint ez az egyetlen elektroterápiás kezelés, mely daganatos betegeken is, akár tumoros fájdalom csillapítására is használható.

A fentieket támasztja alá *Ahmed* és *mtsai* (1998) kísérlete. A szerzők célja az volt, hogy egy gyógyszer mentes fáj-

dalomcsillapító terápiát keressenek az opioid-reszisztens tumorfájdalomra. A kiválasztott eszköz a percutan elektro-nervo stimuláció (PENS) volt. 3 csont metastasisos beteget napi 1 vagy több alkalommal 30 percen keresztül, 4-100 Hz-cel stimulálták. 2 páciens a kezelést követően, 24-72. órában a fájdalmuk csökkenéséről számoltak be. Ez a kutatócsoport végállapotú, csont metastasisos betegeken alkalmazta a PENS fájdalomcsökkentő hatását.

*Robb Karen* és *mtsai* 2009-ben leírták, hogy tumorfájdalom kezelésére alkalmazhatóak nonpharmacologiai és innovatív fájdalomcsillapítási stratégiák, mint a TENS. Ennek a vizsgálatnak a célja az volt, hogy egy szisztematikus képet adjon a tumorfájdalommal rendelkező felnőtt személynél alkalmazott TENS hatékonyságáról. A Cochrane Library, MEDLINE, EMBASE, CINAHL, PsychINFO, AMED, and PEDro adatbázisából véletlenszerűen tanulmányokat választottak ki, amelyekben TENS kezelésekről olvashatunk. A feldolgozási kritériumok alapján 2 vizsgálat került kiválasztásra, mely 64 beteget foglalt magába. Az első tanulmányban (mellrákos betegek) nem volt szignifikáns különbség a TENS és placebo TENS kezelés között. Úgyszintén nem mutatható ki szignifikancia a második kísérlet esetén sem, ahol a betegek akupunktúra-szerű TENS és palliatív gondozásban részesültek. Ezek alapján látható, hogy nincs egyértelmű bizonyíték a tumorfájdalomra alkalmazott TENS kezelés hatékonyságára. A szerzők konklúzióként kijelentik, hogy további klinikai vizsgálatokat szükségesek a témában. Erre reagálva *Hurlow* a korábbi munkacsoport egyes tagjaival ismételt felmérést végzett, melyet 2012-ben publikáltak. Az új tanulmánnyal frissíteni kívánták a korábbi kijelentésük jogosultságát, 3 kutatással szemléltetve. 15, 41, és a legújabb kísérletben 24 résztvevő részesült TENS kezelésben. Az újonnan részletezett kutatásban a kezelés csökkentette a mozgás során jelentkező csonttumor-fájdalmat, szemben a másik kettővel. Ezen résztvevők esetén a TENS nem okozott szignifikáns változást a fájdalomra nézve, de mindegyikben jól tolerálták az elektromos kezelést. Egyértelmű választ itt sem kaptak a felmérésükkel, így a kutatásaikat folytatják.

Ezzel szemben *Pavel* és *mtsai* (2013) könyvében olvashatjuk, hogy tumor vagy metastasis felett, területén csak a TENS kezelés alkalmazható megfelelő paraméterekkel, mellyel csökkenthető a fájdalom. Véleményük szerint a tumortól távolodva, de metastasison is használható az alacsony frekvenciát, középfrekvenciát, és az egyenáramot felhasználó elektroterápia, például az ascendáló és descendáló galvánáram. Azonban objektív adatokat nem közölnek, ami megkérdőjelezi az eredményt és a következtetést.

Az állatkísérletek a tumornövekedés csökkenését mutatják, mely a sejtosztódás alatti mitotikus orsóképződébe tör-

ténő beavatkozásnak tudható be. Más feltételezések szerint ez a jelenség az áram okozta toxikus termékek, az elektrokémiai reakciók, az immunrendszer aktiválódása (*Cabrales* és *mtsai*, 2001) vagy a pH megváltozás miatt következik be. Ezt az antitumor hatást részletezi *Sersa* és *mtsai* által 1992-ben megjelentetett cikke, melyben elektroterápiával (egyenárammal) kezeltek fibrosarcomát és melanomát. 3 katódot helyeztek el subcutan és 2 anódot a tumor közelébe. A kísérlettel a szignifikáns tumornövekedés késését valószínűsítették meg. *Li* és *mtsai* (1997) megfigyelték, hogy a terápia következtében megváltozott pH depolarizálja a rákos sejteket membránját, így azok lassan elpusztultak.

A következő tanulmány tovább kutatta az alacsony frekvenciájú elektroterápia antitumor hatását colorectalis metastasisra (*Turler* és *mtsai*, 2000). Szintén állati modelleken máj metastasisot indukáltak, és a direkt egyenáram hatékonyságát vizsgálták a tumor növekedés dinamikáján keresztül. A tumor kialakulását követő 3. héten, annak térfogatát MRI segítségével becsülték meg, majd a kezelt csoportban 1 anódot közvetlenül a tumor centrumában, míg 4 katódot azt körülveve helyeztek el. A kontroll csoportban elhelyezett elektródák nem közvetítettek áramot. A tumor növekedés mindkettő esetben a 3. és 5. héten MRI felvétellel ismét felmérték, majd a májukat szövettanilag átvizsgálták. A 5. hétben regisztrált eredmények a következők voltak: a kísérleti csoportban 1,6-szoros volt a növekedés, míg a kontroll állatoknál 2,9-szeres növekedést mutatott. A mérésekből láthatjuk, hogy ebben a betegségcsoportban is csökkentette ez a típusú áram a tumor fejlődését.

A fent említett kísérletek mindegyike szemben áll a Kanadai Társasága által képviselt nézettel, mely az általa példaként feltüntetett cikkekkel is ellentmond, ezek ugyanis kivétel nélkül ajánlják ezt a palliatív terápiát, akár közvetlenül a tumor és metastasis felett (*Bauer*, 1983, *Crevenna* és *mtsai*, 2006, *Schaefer* és *mtsai*, 2007, *Bausewein* és *mtsai*, 2008). Az elektromos stimuláció, kiemelve a TENS fizioterápiás kezelésként tehát nagyfokú biztonsággal alkalmazható a legtöbb tanulmány eredményeire támaszkodva, de itt is vannak ellentmondó adatok.

## NEUROMUSCULARIS ELEKTROMOS STIMULÁCIÓ

Tüdőrákos betegekkel foglalkozók sokszor szembesülnek az izomzat gyengülésével és atrophijával. A gyógytorna gyakorlatok előnyösek, de nem mindig praktikusak. Alternatív lehetőségként *Maddocks* és *mtsai* (2009) a neuromuscularis elektromos stimulációt (NMES) ajánlották a m. quadriceps femoris aktiválására, erősítésére. A felmérést egészséges embereken végezték, de konklúzióként olvasható, hogy vizsgálatokat terveznek tüdőrákos betegeken is.

2012-ben az előbb említett terv részben megvalósult, ugyanis *Maddock* vezetésével egy munkacsoport, előrehaladott állapotú betegek (COPD, krónikus szívelégtelenség, HIV, mellkas rák) NMES kezelést alkalmazó tanulmányokat foglalt össze. Ezzel elsődleges céljuk az volt, hogy bizonyítsák ezekenél a betegeknél a NMES izomerő-növelő hatását, illetve rá akartak világítani arra, hogy ez a fajta terápia biztonságos és elfogadható. Kutatásokat kerestek annak bemutatására, hogy javul az izom funkció (erő- és állóképesség), az izomtömeg, a terhelhetőség, a tüdőkapacitás és az életminőség. A forrásokat különböző adatbázisokból keresték ki, ennek alapján 11 került kiválasztásra, mely 218 résztvevőt jelent. Szignifikáns fejlődést találtak a m. quadriceps femoris erejét figyelve, illetve különböző járás tesztek esetén is. A szerzők következtetése, hogy progresszív betegségek esetén hatékony eszköz az NMES.

Tumoros betegek szelektív ingeráram kezelése a nem érintett régióban tehát már évek óta zajlik. Valamilyen beavatkozás szövödményeként (pl. műtét) kialakult vagy maga a betegség miatt létrejött izomműködés kiesésre vagy gyengeségre külföldön alkalmazható terápia típus.

## IONTOPHORESIS

*Malcolm* és *mtsai* már 1980-ban vizsgálták az iontophoresis kezelést basalsejtes carcinoma és a laphámrák esetén. 8 páciens szemhéj és szem körüli szövetek érintettségét kezelték szisztémás vagy lokális ciszplatin iontophoresissal. Azért választották ezt a lehetőséget, mert vagy visszautasították a műtéti beavatkozást vagy az egészségügyi problémáik ellenjavallatot jelentettek. A szisztémás kemoterápia 8 esetben teljes vagy részleges javulást eredményezett, anélkül, hogy jelentős toxikus mellékhatásokat okozott volna.

Ugyancsak a rossz egészségi állapota miatt, egy 91 éves, nodular basalsejtes carcinomás beteg mindenfajta kezelést visszautasított, de a hiszplatinos iontophoresisba beleegyezett, mely az ő esetében is potenciális kuratív kezelést jelentett (*Chang* és *mtsai*, 1993).

Ugyanebben az évben közölt kutatásukban úgyszintén 9 basalsejtes carcinomás beteget vizsgáltak. A páciensek 5 egymást követő napon, 4 ciklusban (közöttük 2 hetes szünetek) kapták a ciszplatin (5ml, 1mg/ml) és a vele kombinálható epinephrin-hidrocloridot. A hatékonyságot még megerősítette egy kezelés utáni biopszia, mely granulációs szövet hegesedést tárt fel. Az egyik, 67 éves férfibeteg esetén sikeres kezeléstről tudtak beszámolni.

A következőkben nem direkt fájdalomcsillapító kezelésként, hanem gyógyszer beadás céljából végzett elektroterápiás kísérleteket kívánunk bemutatni (*Mir* és *mtsai*, 1998). Rövid intenzitású elektromos impulzusokkal kombinálták

a kemoterápiás szereket, kiemelve a bleomycint. Ez az elektroterápia az elektromos impulzusokkal megváltoztatja a sejtmembránok permeabilitását és lehetővé teszi a nem membrán-permeabilis drogok sejtekbe jutását. A cél az volt, hogy ennek a módszernek bizonyítsák az antitumor hatékonyságát cután- és subcutan tumorokon. Nagy esetszámokban (291) figyelték a tumoron bekövetkező változásokat. A betegek percutan rövid és intenzív elektromos impulzusokat, illetve intravénás vagy intratumor bleomycint kaptak. A méréseket befejezve kijelentették a szerzők, hogy az elektromos impulzusok alkalmazása a beteg számára jól tolerálható és biztonságos, mindezek mellett hatékony helyi kezelésnek bizonyul.

Hasonló kísérlet zajlott *Meller* kutató vezetésével ugyanebben az évben. 34 beteg kapott bleomycint, majd rá 10 percre 6 vagy 8 99 microsecundum impulzusokat adtak, 1,3 kV/cm amplitudóval. Mindegyik páciens reagált a kezelésre, melyet a 12 hetes 143 metastatikus csomók, elsődleges tumorok mintavételes megfigyelése támasztja alá. Ők is megerősítik azt a tényt, hogy ez a kezelés alternatív terápia lehet a rosszindulatú, basalsejtes carcinoma, regionális melanoma és egyéb bőrrák esetén. Nekünk gyógytornászoknak pedig megerősítés, hogy a gyógyszer és elektromos áram kombinációja nem jelent akkora veszélyt, mint korábban gondoltuk.

## LOW-LEVEL LASER THERAPY (LLLT)

Ismét a kanadai állásfoglalással kezdenénk a források elemzését, mely nem ajánlja a feltételezett, illetve megerősített rosszindulatú daganatok régiójában a lézerkezelést. Az abnormális növekedést számításba kell venni míg a diagnózis nincs megerősítve. Elővigyázatosság szükséges abban az esetben, ha a daganatos múlttal rendelkező beteg 5 éve fennálló fájdalma diagnosztizálatlan eredetű. A leírtakkal *Navratil* és *Kymlova* is egyet értenek a *Journal of Clinical Laser Medicine & Surgery*-ben (2002) közölt cikkükben, melyet forrásként emelt ki a kanadai egyetem.

A protokoll szerint az LLLT malignus sejtekben történő direkt alkalmazása képes stimulálni a rákos sejtek aktivitását és növekedését, melyet a fény által okozott angiogenesis okozhat. *Carmelie* és *Jain* (2000) írta le ezt a megállapítást (*Nature*), de arra is felhívták a figyelmet, hogy további fejlesztések és megfigyelések szükségesek, illetve óvatosság a kérdések megválaszolásakor.

A Kanadai Gyógytornász Társaság a sejtkultúrák megfigyelésére alapoz, azaz, hogy az LLLT módosítja a DNS szintézist és az ATP termelést, így stimulálja a protein előállítását. A dermális angiogenesis demonstrálható a laser terápiát követően, de ez nem arra bizonyíték, hogy az LLLT át



tudja alakítani a normális sejteket malignus sejté. Azonban Logan és mtsai (1995) vizsgálatot végeztek ezzel kapcsolatban, mellyel az alacsony intenzitású lézer besugárzás cititoxikus és mutagén potenciálját figyeljék erythroleukémiás sejteken. A kísérlet eredményei alapján kijelentik a cikkírók, hogy a várt citotoxikus és genotoxikus hatások elmaradása miatt biztonságos klinikai alkalmazásnak számít, ugyanis szignifikáns növekedés nem mutatható ki a kontroll és kísérleti csoport között a mutáció gyakoriság, a DNS károsodás és a sejt túlélések megfigyelését tekintve. Tehát itt ismét ellentmondásokba ütközünk.

A *Rehabilitation Oncology*-ban (2000) megjelent tanulmány a fentiek ellenkezőjét állítja, amely elsősorban Mikhailov és mtsai (1993) kísérletére alapoz. Tejmirigy daganatos ( $n=75$ ), és Walker's carcinosarcomás ( $n=26$ ) egereket különböző dózírású besugárzással kezeltek. Ezek mellett egy 188 egyedszámú, spontán kialakult emlőrákos kontroll csoportot is létrehozta. A mérések alapján a  $1,46 \text{ J/cm}^3$  dózisú sugárzás hatására lassabb volt a tumornövekedés, mint a kontroll csoportban. Mindezek mellett az az eredmény is kimutatható volt, hogy a magas dózírású besugárzás ( $1,533 \text{ J/cm}^3$ ) nem mutatott szignifikáns különbséget a kontroll csoportok között. A boncolások szerint az LLLT elősegíti a disztrophicus és necrozitáló változásokat a tumor-csomókban. A kísérleti csoportokban határozottan észrevehető a microcirculacio csökkenése, és a kapilláris véredények erythrocyttal történő feltöltődése. Továbbá a konklúziók között olvashatjuk, hogy az LL besugárzás növelte az állatok élettartalmát és, hogy a különböző dózisek különböző hatással vannak a tumor-növekedésre.

Egy másik munkacsoport (Skobelkin és mtsai, 1991) in vitro és in vivo állatkísérletekkel arra hívta fel a figyelmet, hogy az LLLT az immunhiányos, tumoros állatok esetén az élettartam növekedését okozza, és nem növekszik a tumor. Erre építve 60 onkológiai beteg kapta preoperatíván, kiegészítő terápiaként a hagyományos sebészeti beavatkozás mellett. A kezelés követően megfigyelték a vér sejt komponenseit, az immunglobulin aktivitást (IgA, IgM, IgG) és a T-lymphocytá frakció viselkedését. A kiértékelés az immunválasz fokozódását mutatta és a tumor mérete az adatok alapján nem változott. A immunrendszer stimulálása megelőzheti a sebészi beavatkozás hatására kialakuló komplikációk egy részét. Mégis további kísérletekre várnak mielőtt az LLLT alkalmazását rendszeresen bevezetnék.

14 évre rá már humán megfigyeléssel részletezik (Nes és mtsai, 2005) az LLLT fájdalomcsillapító és a biológiai sérült szövet regeneráló hatását. A gastroenterális traktust érintő tumortípusok kemoterápiáját követően felléphet orális mucositis, így célkitűzésük volt ezt a következményes fájdal-

mat az LLLT-vel kezelni. 13 beteget 5 napon keresztül,  $830 \text{ nm}$ ,  $251 \text{ mW}$ , és  $35 \text{ J/cm}^2$ -es energiával sugározták be. A kezelés hatására 67%-kal csökkent a napi átlagos fájdalomérzet. A kísérlet hibája, hogy a kis betegszám miatt nem tudtak felállítani kontroll csoportot, akiknél a placebo hatást figyelték volna. Ennek ellenére a sikeresnek tekinthető a behatás, mivel egy drámai fájdalomcsökkenést értek el. Ugyanezt a problémát kutatták 2008-ban is (Arora és mtsai), kik low-level-lasert (He-Ne laser) alkalmaztak szájüregi rák kezelése következtében fellépő szövődményekre. 8 napig a szájüreg 6 anatómiai helyén érte őket a besugárzás. Figyelték a fájdalom súlyosságát, a funkcionális károsodást, az orális mucositis mértékét, melyeket a lézer kezelés csökkentett.

Ahogy olvashatjuk külföldön a lézer fájdalomcsillapító hatását már évek óta alkalmazzák onkológiai betegeken, mely kevésbé ismert a hazai köztudatban.

## RÖVIDHULLÁM TERÁPIA

A kanadai előírásokat emelnénk ki első ízben, melyben objektív adatok nélkül a rövidhullám terápiát nem ajánlják a feltehető, illetve megerősített rosszindulatú daganatok régiójában. Míg a diagnózis nincs megerősítve az abnormális növekedést számításba kell venni. Elővigyázatosság szükséges abban az esetben, ha a daganatos múlttal rendelkező beteg 5 éve fennálló fájdalma diagnosztizálatlan eredetű.

A rövidhullám terápia esetén fellépő tumornövekedés oka a keringésfokozódás (mely összefüggésben van a szöveti hőmérséklet emelkedésével) és a sejtaktivitás növekedése, de ezt tények, cikkek felmutatása nélkül jelentik ki.

Ennél kicsit részletesebb, magyar forrással szeretnénk ezt a fajta kezelést megközelíteni. A Magyar Tudomány lapban megtaláljuk Mátay Gábor „Élet a sugárözönben” című tanulmányát. Leírása szerint régóta ismert tény, hogy a hő akkor ér el terápiás hatást, ha a tumor hőmérséklete  $43\text{--}45^\circ\text{C}$  közé esik. A mikrohullámú besugárzás kezdeti szakaszában a hőmérséklet az idő függvényében a folyamatos energiaabszorpció ellenére csökken, mivel a véráram élénkítése javítja a hőszállítást, és csak azután kezd emelkedni, amikor a szervezet hőszabályozó rendszere már nem képes elszállítani az abszorbeált energiát.

Az optimális hőmérsékleti tartomány  $42\text{--}43,5^\circ\text{C}$  között helyezkedik el. Ennek magyarázata az, hogy  $T < 42^\circ\text{C}$  a rákos sejtek burjánzásának fokozódása is előfordulhat,  $T > 42,5^\circ\text{C}$  esetén a neoplazmák elpusztításához szükséges időt minden további 1 fokos hőmérséklet-növekedés a felére csökkenti. Elméletileg ezért elegendő volna néhány percre  $45\text{--}46^\circ\text{C}$ -on tartani a rákos szövetelemeket, de ekkor a tumor szomszédságában lévő egészséges sejtek pusztulásának is nagy a kockázata. A gyakorlatban ezért a  $42\text{--}43,5^\circ\text{C}$ -os

hőmérsékleti tartományt alkalmazzák, de ezen a hőmérsékleten a hatékony kezeléshez kb. 1 órányi besugárzásra van szükség. A tumor hőmérsékletét folyamatos hőmérsékletmérés alapján vezérelt teljesítményű mikrohullámú sugárzással tartják optimális szinten.

A rákos daganatok hőérzékenysége a sajátos inhomogenitás következménye: a rákos szövet periferiáját az egészséges sejtekből álló szövet érrendszere látja el vérrel, a tumor központja elhalt, a közbülső zónában a sejtek az elégtelen érhalózat miatt anoxikusak, oxigénnel rosszul ellátottak. A hő hatására az egészséges szövetekben a véráram 4-6-szor nagyobb, és a véráram hőszállító képességét tovább növeli az erek tágulása. A rákos szövetekben az egyébként is rossz véráramlás változatlan marad vagy csökken, ezért még védtelenebbé válnak a hővel szemben.

Végezetül érvényesül még egy hatás is a mikrohullámú hipertermiás kezelés következtében. Jól ismert, hogy bizonyos vírusok, baktériumok, gombák jelenléte kapcsolatba hozható a tumorok létrejöttével, illetve növekedésével, mert gyengítik az immunrendszert. Ezek a mikrobák is elpusztulhatnak, ha a rákos szövetek hőmérséklete eléri a fentebb említett biológiailag kritikus hőmérsékletet.

Visszatérve a külföldi szakirodalomra, és későbbi időkre, 1972-ben már vizsgálták a short-wave kezelés alkalmazását malignus emlődaganatos egereken (*Overgaard és Overgaard, 1972*). Ahogy Mátay Gábor is kiemelte, fokozott figyelemmel voltak a környező normál szövetekre a dozírozás beállításakor (41,5°C-43,5°C). A hő alkalmazását kövesszően azonnali változások következtek be a tumorsejtek mitokondriumában és lizoszómáiban, majd néhány órával később a tumorsejtek magjában és a kromoszómákban is. Kezelés után 24 órával a gyógyító adag hatására a tumorsejtekben súlyos károsodások következtek be, és a hő - sérült tumorsejtek autolitikus lebontása nagyon gyorsan lezajlott.

A mikrohullámú és az ionizáló sugárzás kombinációját egérkísérletekben vizsgálták, és szinergikus hatást tapasztaltak (*Cunningham és mtsai, 1981*). A kísérlethez használt egerekbe cytomegalovírral kezelt emberi fibroblasztokat juttattak, ezzel tumort idéztek elő. A tumorok mind teljes, mind részleges visszafejlődése szempontjából a kombinált mikrohullámú és röntgenbesugárzás kezelés bizonyult a leghatékonyabbnak. Ennek oka, hogy a kétféle sugárzás jól kiegészíti egymást, mert a DNS-szintetizáló sejtek ellenállóbbak a röntgensugárzással szemben, de érzékenyebbek a hőre. A hipertermia blokkolja a röntgensugárzás következtében sérült rákos sejteknek a besugárzási idő alatti önjavító mechanizmusát. Az állatkísérletek biztató eredményei után megkezdődött a kombinált hipertermia-radiológia kezelés bevezetése az emberi gyógyászatba.

A mikro/rövidhullámú hipertermia és a kemoterápia együttes alkalmazásával kapcsolatban szintén sok külföldi szakirodalom áll rendelkezésünkre. A kezelési eljárás kipróbálása állatkísérletekkel már az 1970-es évek végén elkezdődött. *Szmigielszki és társai (1977)* e kombináció hatásosságát egérszarkóma kezelése alapján vizsgálták. A besugárzás és gyógyszerek beadása 14 napon keresztül 2 óráig tartott. 2 hét után a kimetszett tumorok tömegét és radioaktivitását megvizsgálták. Az átlagos tumor tömeg és a daganatok száma visszafejlődött. A mikrohullámok okozta hipertermia a tumor tömegének 40%-os csökkenését okozta, és ez fokozódott kombinált kemoterápiával, mely pontosan 70%-os csökkenést jelent. A mikrohullámú sugárzás a sejtmembránban bekövetkező változások révén növeli a sejtek áteresztőképességét a véráramban keringő kemoterápiás anyagok számára.

Összefoglalva tehát, a források, az objektív adatot közvetítő cikkek a rövidhullám kezelés engedélyezését szorgalmazzák.

## LÖKÉSHULLÁMTERÁPIA

Ebben az esetben *Oosterhof és mtsai*. 1996-os megfigyeléseit kell kiemelni. A kísérletük kérdése az volt, hogy tumoros állatok nagy-energiájú lökeshullámmal történő kezelése képes-e növelni a metastatisok kialakulását. Magas metastaticus rátával járó prosztata rákkal oltották be a patkányok hátsó végtagját. Ezek után lökeshullámmal kezelték őket (6000 impulzussal) míg a tumor mérete el nem érte a 175-225 mm<sup>3</sup>-t. Majd a tumorral fertőzött lábat 24 órával később amputálták, és 12 héttel később a metastasisok számát boncolás alapján lejegyezték. Ennek alapján a kezelt csoportban 82%-ban fejlődött ki metastasis, míg a kontroll csoportban 25%-ban. Ezeket az eredményeket megerősítették egy második kísérletsorozattal, így arra következtethetünk, hogy a lökeshullám terápia a magas áttét-potenciállal rendelkező daganatok esetén az áttét terjedését fokozza.

Bár nem mindenhol elérhető a lökeshullámterápia, és a korábbi terápiákhoz képest kevesebb külföldi vélemény olvasható, de az a kezelés negatív eredményeit tárja elénk.

## MÁGNESTERÁPIA

*Ronchetto és mtsai* 2004-ben részletezték ezen terápiával kapcsolatos kutatásukat. 11 előrehaladott tumoros beteg különböző időbeosztással statikus, amplitúdó modulált mágneses térrel való kezelést kapott. A nyak, háti területek és hasi részek besugározását végezték heti 5-ször 4 héten keresztül: 4 páciens naponta 20 percet, 7 páciens naponta 70 percet. A behatás előtt és után ECG-t, mellkas RTG-t, fizikai felmérést, vérsejt számot, illetve teljes vér-

képet néztek. Aspartat aminoszterferaz és alanin aminoszterferaz emelkedést találtak 1 páciens esetén, és 5 beteg vérképe jelzett mikroszkópikus húgysav rendellenességeket. Ezeket a negatív hatásokat leszámítva a mágneses tér nem okozott további tumor elváltozásokat, metastasis kifejlődését.

## MEGBESZÉLÉS

Az említett tanulmányokon kívül még számos megtalálható a publikációs oldalakon, melyek mindig tovább viszik a kutatócsoportokat egy következő témához, módszerhez. Ezek egy része állatkísérletek, de ahogy mi is feltűntettük,

akad onkológiai beteg megfigyelése is. Természetesen minden tumoros beteg és betegség más, ezért nem szabad általánosságban beszélünk és óvatosan kell felállítani bármilyen irányelvet. Nem vizsgáltuk a cikkek megbízhatóságát, így nem lehet biztonsággal állítani, hogy az eredmények alapján bizonyos kezelések alkalmazhatók tumoros betegeknek. Célunk az eddigi adatok feltárása volt, azok értékelése a következő lépés lehet. Egy szoros team-munka, egy komoly orvosi együttműködés vezethet eredményhez ezen betegségek kezelésében. Reméljük, hogy ezzel elindítottunk egy fokozottabb érdeklődést, mellyel hozzájárulhatunk az onkológiai betegek jobb életminőségéhez.

## FELHASZNÁLT IRODALOM

- Ahmed H. E. és mtsai (1998): Percutaneous electrical nerve stimulation (PENS): a complementary therapy for the management of pain secondary to bony metastasis. *Clin. J. Pain.*, 14: 320-3
- Arora H. és mtsai (2008): Efficacy of He-Ne Laser in the prevention and treatment of radiotherapy-induced oral mucositis in oral cancer patients. *Elsevier*, Febr.;105(2): 180-186
- Bacro T.R. és mtsai (2000): Iontophoresis treatment of basal cell carcinoma with cisplatin: a case report. *Cancer Detection and Prevention*, 24(6):610-619
- Bauer W. (1983): Electrical treatment of severe head and neck cancer pain. *Arch Otolaryngol*, 109:382-3
- Bausewein C., Booth S, Gysels M., Higginson I. (2008): Non-pharmacological interventions for breathlessness in advanced stages of malignant and non-malignant diseases. *Cochrane Db. Syst. Rev.*, 2
- Bunte R.M. és mtsai (2006): Histopathological observations of the antivascular effects of physiotherapy ultrasound on a murine neoplasm. *Ultrasound Med Biol.*, Marc.;32(3):453-61
- Cabrales L.E.B. és mtsai (2001): Electromechanical treatment of mouse Ehrlich tumor with direct electric current: Possible role of reactive oxygen species and antitumoral defense mechanisms. *Bioelectromagnetics*, July;22(5):316-322
- Carmeliet P., Jain R.K. (2000): Angiogenesis in cancer and other diseases. *Nature*, 407:249-57
- Chang B. K és mtsai (1993): A Pilot Study of Iontophoretic Cisplatin Chemotherapy of Basal and Squamous Cell Carcinomas of the Skin. *Arch Dermatol*. 1993;129(4):425-427
- Crevenna R, Marosi C, Schmidinger M, Fialka-Moser V. (2006): Neuromuscular electrical stimulation for a patient with metastatic lung cancer—a case report. *Support Care Cancer*. 14:970-3
- Cunningham, D., Frey, R., Velkley, D. (1981). Microwave hyperthermia potentiates radiation in treatment of radioresistant tumor of human origin in the nude mouse without increasing metastatic frequency., Proceedings in the IMPI Symposium, Toronto, Digest, 32-33
- Elektrophysical Agents (2010): *Contraindications and Precautions: An Evidence-Based Approach to Clinical Decision Making in Physical Therapy*. University of Toronto Press-Journals Division, Canada.
- Heller R. és mtsai (1998): Treatment of cutaneous and subcutaneous tumors with electrochemotherapy using intralesional bleomycin. *Cancer*, Jul.;1;83(1): 148-57
- Hurlow A. és mtsai (2012): Transcutaneous electric nerve stimulation (TENS) for cancer pain in adults. *The Cochrane Library*, Marc.
- Li K.H. és mtsai (1997): Effects of Direct Current on Dog Liver: Possible Mechanisms for Tumor Electrochemical Treatment. *Bioelectromagnetics*, Dec.;18(1):2-7
- Logan I.D., McKenna P.G., Barnett Y.A. (1995): An investigation of the cytotoxic and mutagenic potential of low intensity laser irradiation in Friend Erythroleukemia cells. *Mutat. Res. Lett.*, 347(2):67-71
- Maddocks M. és mtsai (2009): Randomized Controlled Pilot Study of Neuromuscular Electrical Stimulation of the Quadriceps in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer. *Journal of Pain and Symptom Management*, 38(6):950-956
- Maddocks M. és mtsai (2012): Neuromuscular electrical stimulation for muscle weakness in adults with advanced disease. *The Cochrane Library*
- Malcolm N. L. és mtsai (1986): Chemotherapy of Basal Cell and Squamous Cell Carcinoma of the Eyelids and Periorbital Tissues. *Ophthalmology*, 93(4):504-510
- Mátay Gábor (2002): A rádiófrekvenciás sugárzások orvosi alkalmazásai. *Magyar Tudomány*, 8:1026

- Mir L. M. és mtsai (1998): Effective treatment of cutaneous and subcutaneous malignant tumours by electrochemotherapy. *Br J Cancer*, Jun.; 77(12): 2336-2342
- Mikhailov V. A. és mtsai (1993): Investigations on the influence of low level diode laser irradiation on the growth of experimental tumours. *Laser Therapy*, 5(1): 33-38
- Navratil L, Kymplva K. (2002): Contraindications in noninvasive laser therapy: truth and fiction. *J. Clin. Laser Med. Surg.*, 20:341-3
- Nes A. G. (2005): Patients with moderate chemotherapy-induced mucositis: pain therapy using low intensity lasers. *International Nursing Review*, Marc.; 52(1): 68-72
- Oosterhof G.O. és mtsai (1996): The influence of high-energy shock waves on the development of metastases, *Ultrasound Med Biol.*, 22(3):339-344
- Overgaard K. és Overgaard J. (1972): Investigations on the possibility of a thermic tumour therapy—I. Short-wave treatment of a transplanted isologous mouse mammary carcinoma. *Elsevier*, Febr.; 8(1): 69-78
- Pavel K. és mtsai (2013): *Clinical Rehabilitation*. Alena Kobesova, Praha.
- Pupo A.E.B. és mtsai (2011): Electrotherapy on Cancer: Experiment and Mathematical Modeling. In: Prof. O. Ozdermir (2011): *Current Cancer Treatment – Novel Beyond Conventional Approaches*. In Tech, Rijeka
- Robb K. és mtsai (2009): A cochrane systematic review of transcutaneous electrical nerve stimulation for cancer pain. *Elsevier*, April;37(4):746-53
- Ronchetto F. és mtsai (2004): Extremely low frequency-modulated static magnetic fields to treat cancer: A pilot study on patients with advanced neoplasm to assess safety and acute toxicity. *Bioelectromagnetics*, Dec;25(8):563-71
- Schaefer N. és mtsai (2007): Efficacy of direct electrical therapy and laser induced interstitial thermotherapy in local treatment of hepatic colorectal metastases: an experimental model in the rat. *J. Surg. Res*. 146:230-40
- Sersa G. és mtsai (1992): Anti-tumor effect of electrotherapy alone or in combination with interleukin-2 in mice with sarcoma and melanoma tumors. *Anticancer Drugs.*, 3(3):253-60
- Siccard-Rosenbaum L. és mtsai (1998): Effects of energy-matched pulsed and continuous ultrasound on tumor growth in mice. *Phys Ther.*, Mar;78(3):271-7
- Siccard-Rosenbaum L. és mtsai (1995): Effects of continuous therapeutic ultrasound on growth and metastasis of subcutaneous murine tumors. *Phys. Ther.*, 75: 11-3
- Skobelkin O. K. és mtsai (1991): Preoperative activation of the immune system my low reactive level laser therapy (LLL) in oncologic patients: A preliminary report. *Laser Therapy*, 3(4): 169-175
- Szmigielszki, S. és mtsai (1977). Inhibition of tumor growth in mice by microwave hyperthermia, Streptolysin S and Colcemide. *Radio Sciences*, 12(6): 185-189
- Tortorici L. és mtsai (2000): Laser and Electromagnetic Fields in the Treatment of Cancer. *Rehabilitation Oncology*, 18(3): 18-22
- Turler A. és mtsai (2000): Local Treatment of Hepatic Metastases with Low-Level Direct Electric Current: Experimental Results. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 35(3):322-328

Levezési cím:  
Sápi Orsolya  
sapiorsi2@gmail.com