

Onkotermia

fizika a rák ellen

Szász András^{*†}, Szász Olivér^{*} és Szász Nóra[#]

(*) Biotechnika Csoport, Szent István Egyetem, Gödöllő, Magyarország[✉]

(†) Mérnöktudományi Kar, Strathclyde Egyetem, Glasgow, Nagy-Britannia,

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

A hipertermia a szövetek melegítése mesterséges vagy természetes úton. A hipertermia onkológiai felhasználása egyszerű elven alapszik: a tumoros szövet anyagcseréje eleve magasabb mint az egészségesé; a meleg hatására a felmelegített tumoros szövetek tovább növelik anyagcseréjüket, de ehhez nem elég az oxigén ellátás; oxigén-hiány (hypoxia) keletkezik, megindul az anaerob anyagcsere, a szövet savanyodás miatt elpusztul. Ez az eljárás ma már a tumor-kezelések nagyon dinamikus fejlődő formája. A klasszikus effektus a jól fókuszált hőhatáson alapszik, melyben a fő technikai és kezelési paraméter az elért hőmérséklet és annak eloszlása. Sajnálatos módon, a hőkezelések hő-rezisztenciát és vele párhuzamosan gyógyszer- és sugárzási-rezisztenciát fejleszthetnek ki, ami a további kezeléseket hatástalanítja. Az onkotermia fizikai elveken alapuló módszer, megfelelő hatásfokkal, a mélyen fekvő daganatokra fókuszáltan melegíti fel a szöveteket, és egyben (a klasszikus hő-terápiás hatások megőrzése mellett) lehetővé teszi a kezelési rezisztencia elkerülését is.

A hipertermia onkológiai felhasználása több ezer éves múltra tekinthet vissza. Bizonyíthatóan Hippokratész is használta emlő-tumor gyógyítására. Az eljárás a 19. század végén kapott új erőre, amikor az elektromágneses terekkel történő, mélyre hatoló energia-bevitel is lehetővé vált. (1.ábra. [1])



1. ábra. Elektromágneses kezelések a 20. század elején.

Ma már az onkológiai hipertermia komoly és intenzív tudományos viták témája, önálló konferenciák, tudományos társaságok foglalkoznak vele. A témában megjelent könyvek növekvő száma, referált és jó impakt-faktorú folyóiratoknak a témával foglalkozó cikkei, és a növekvő számú egyetemi, klinikai, kórházi és intézeti alkalmazás, az onkológiai hipertermia lehetőségeit és időszerűségét mutatja. Néhány randomizált klinikai próbát a hosszúidejű túlélési statisztikák mutatóival foglal össze az 1. Táblázat.

Az onkológiai hipertermia jelenlegi helyzete az ionizáló sugárzás felfedezése után kialakult alkalmazási helyzetre hasonlít leginkább: tudjuk, hogy jól alkalmazható, de a pontos mérték, az alkalmazhatóság határai, az optimális kezelés körülményei és főleg pontos hatásmechanizmusa még nem teljesen tisztázott. Ehhez járul a fiatal gyógyászati módszerek mindenkor sajátossága, a kellő kezelési tapasztalat hiánya, amely alapján hosszú távú, több centrumú és minél kiterjedtebb statisztikákat lehet készíteni.

[✉] Levelezési cím: Szász András, SZIE, Gödöllő, Páter K. u. 1. Email: profszasz@oncotherm.org

Lokalizáció	hosszúidejű túlélés		Paciensek száma	Referencia
	hagyományos kezelés [%]	hipertermia kezelés [%]		
Cervix CA	52.6	83.3	37	[2]
Cervix CA	50	80	40	[3]
Nyelőcső CA	24.2	50.4	66	[4]
Melanoma	28	46	70	[5]
Fej-nyak CA	15	20	184	[6]
non-Hodgkin	61	64	172	[7]
Rectális CA	n.a.	60	40	[8]
Gastro-intenst. CA	35.5	57.6	293	[9]
Felületi mamma	41	61	148	[10]
Glioblastoma	15	31	112	[11]
Felületi CA	62.6	82.8	92	[12]
Kissejtes tüdő CA	20	73	49	[13]
Nyelőcső CA	59	81.2	66	[14]
Hugyhólyag CA, Cervix CA, Rectum CA	39	55	358	[15]

1. táblázat. Néhány klinikai vizsgálat hipertermiával.

A hipertermia hatásmechanizmusa

A hipertermia biofizikai hatásmechanizmusa igen bonyolult fiziológiai változásokon keresztül érvényesül.

A biológiai rendszerekben a hőhatás szempontjából fontos a hősokk-proteinek (HSP) szerepe. A HSP-k, szinte minden sejtben meglévő, a sejtek evolúciós fejlettségi fokától független konzervatív fehérje-alakulatok, [16]. Bármilyen változás jön létre a sejtek dinamikus egyensúlyt feltételező életfolyamatában, (pl. környezeti stressz, patogén folyamatok, betegségek vagy elváltozások, stb.) mind aktiválják a HSP szintetizáló folyamatokat [17]. Ezeknek a dajkafehérjéknek az a szerepe, hogy „hozzászoktassák” a sejtet a stresszhez, a sejtek alkalmazkodjanak az új körülményekhez és így megfeleljenek az új kihívásoknak. Ez lényegében szilárd alapot nyújt az evolúciós folyamatoknak is. Mivel a tumoros sejtek igen komoly stresszhatás alatt élnek, HSP szintjük eleve magasabb, mint a szokásos [18], segítvén a stressz-adaptációt és így a tumoros sejt túlélését. Ugyanakkor minden beavatkozás a tumor eliminálására tovább növeli a stresszt, így jelentősen növeli a HSP-k jelenlétét is. Kimutatták az extra HSP szintézist a konvencionális hőterápia [19], [20], a kemoterápia [21], a sugárkezelés [22] de még a foto-terápia [23] következményeként is. A sejtben lévő magas HSP koncentráció a programozott sejthalál (apoptózis) gátlását is lehetővé teszi [24]. Magas HSP koncentráció akadály a sikeres kezelésnek. Ugyanakkor még nem kellően tisztázott egy sor fontos kérdés:

Sokan a hőmérsékletet tartják az egyetlen kezelési sikert meghatározó mennyiségnek. Ezt jól alátámasztja a fázisátalakulás-szerű viselkedés (42.5°C-nál) [25], valamint az Arrhenius függvény meglepően jó illeszkedése a kísérleti eredményekhez [26]. Ugyanakkor az in-vivo 42°C-ra egyenletesen felmelegített (tehát hőmérsékletileg optimális) tumoros szöveten kapott sejtpusztítási eredmények jelentősen elmaradnak az ennél alacsonyabb, nem homogén hőmérsékletre melegített tumor kezelési eredményeitől, ami nem támasztja alá a hőmérsékleti elképzelést.

Más iskolák a hőmennyiség elsődleges hatását emelik ki [27] a kétségtelen dózisszerű hatást (elsősorban a kezelési időtartam függvényében) állítva a vizsgálat középpontjába.

Vannak tudományos iskolák, amelyek a nem-termikus hatásoknak tulajdonítanak döntő jelentőséget [28]. Ennek alátámasztására a nem-termikus generált HSP szintézist [29], a programozott sejthalál (apoptózis) beindításának tényét [30] és az angiogenesis (új erek kialakulása a tumorban) gátlásának megfigyelt adatait [31] idézik. Az elektromágneses mezők nem termikus hatásairól is publikáltak munkákat [32].

A tumoros sejtek HSP koncentrációja minden külső hatás nélkül is magas, melyet a beavatkozások (függetlenül azok módjától) tovább növelnek. Technikailag a legnagyobb problémát a hő bevitelének megfelelő megválasztása jelenti, illetve a megfelelő hőbeviteli technika kiválasztása és az aktuális applikátorok kialakítása fontos szerepet kap. Amennyiben a hipertermia technikája nem elég fejlett, ez önmagában növelheti a tumoros sejtek túlélési képességeit, sőt sugárzási és/vagy gyógyszer-rezisztenciát is okozhat [33]. (A HSP koncentrációjának mérése a kezelések sikerének jó klinikai indikátora [30].)

A hipertermia technikai és biofizikai oldalról sajnos nem mentes a problémáktól. Ugyanakkor a szinergikus elektromágneses hatások az ionizáló-sugárzással, kemoterápiával és esetleg a sebészi beavatkozásokkal (pre- és post-operatív kezelések sikere) aláhúzzák az ilyen irányú kutatások fontosságát. A legfontosabb problémák a következők:

A nem megfelelően adott és megfelelően fókuszált hőhatás növelheti a tumor oxigén-ellátását, így gyors növekedését indíthatja be. A rosszul fókuszált hőbevitel növeli az egészséges szövetek nekrozisának veszélyét, és fokozhatja a tumor-áttétek, keletkezését is. A nem megfelelően

választott hőbevitel a tumor közeli erek kitágításával megnöveli a tumor vitalitását, így a kezelés céljával ellenkező hatása lehet.

A hő-beviteli reprodukálást és stabilitást technikailag nehéz kézben tartani, így nincs olyan technikai „sikerparaméter”, melynek megtartása és figyelése a kezelés sikerének biztos mutatója. Olyan komplex elváltozások kezelése, mint a tumor komplex kezelendő paraméterhalmazt igényel; így nem valószínű, hogy a sikeres kezelési folyamat egy-két paraméterrel vezérelhető.

Diffúziós hőbevitel

A módszer lényege, hogy a hőt valamilyen fürdőben vagy más konduktív jellegű fűtéssel, hődiffúzió útján visszük be a testbe. Ezek alapvetően vérmelegítő eljárások, hiszen a bőrfelületet vagy belső üregi hámot melegítjük, ahol a fiziológiásan kialakuló vérbőség jó hővezetést tesz lehetővé, a hőátadás nagy lehet. A konduktív melegítési módszerek a bőr alsó rétegeiben lévő nagy mennyiségű kapilláris vérér által elszállított hőmennyiség miatt az egész testet melegítik, mélyen fekvő tumorok lokális kezelésére nem alkalmasak. Lokális kezelés kialakítása esetén egyrészt a véráram határozott hűtő hatását, másrészt a bőrfelületen égési sérülés nélkül bevihető hőmennyiség korlátozott voltát kell figyelembe venni. Az exponenciálisan lecsengő hőmérsékleti mélységi eloszlás-görbe miatt a felszíni hőmérsékletet veszélyesen magasra kellene emelni ahhoz, hogy a mélyben elérhessük a kívánt hőmérsékleti hatást. Az ilyen hő-beviteli forma nem irányítható, csakis a felszíni kezelésekre végzésére, korlátozottan alkalmas. A konduktív hővezetési hipertermia reumatológiai felhasználása még ma is létezik, de onkológiai felhasználása csak az elektromágneses hőbevitel megjelenése előtt volt jellemző. Ma már a Kézbenntarthatatlan folyamatai miatt ma már onkológiai felhasználása nem ajánlott.

Impedancia módszerek

Az impedancia-módszer konvektív hőátadás: viszonylag alacsony frekvencián, de a fiziológiai idegi stimulációt elkerülően a szövetek vezetőképességét használja ki. Ez lehet egyenáram közeli melegítés (galván-eljárás), vagy hosszú- és közép-hullámú rádiófrekvencia 500 kHz-ig. Ezeknek nagy előnye pontos lokalizálhatóságuk és az energia-bevitel viszonylag pontos szabályozása. Technikailag az elektródok szükségessége miatt a megfelelő áramokat invazíven vagy szemi-invazíven kell bevinni. Ez nagyobb odafigyelést és néha sebészeti beavatkozásokhoz hasonló eljárásokat igényel.

Mély-meleg

A konvektív és konduktív melegítési módoknál jelentősen jobbnak tekinthető a sugárzásos „mély-meleg”. Az elért effektus módszer- és frekvencia-függő. Leginkább használt frekvencia-intervallumok: infravörös sugárzás, mikrohullám, rádióhullám. A mai technikában legmagasabb színvonalat képviselő rádióhullámú melegítéseket ismertetjük részletesebben.

Infravörös-sugárzás

A mikrohullámoknál nagyobb frekvenciájú elektromágneses hullámok ismertek a hétköznapi gyakorlatban. Infra-lámpát sokszor használunk orvosi előírásra is, ha egy-egy helyen lokális meleg alkalmazására van szükségünk. Sajnos az onkológiai felhasználást az infravörös-sugarak igen kicsi behatolási mélysége (kb. 0.5 mm) akadályozza. Ennek megfelelően ez a módszer nem sokban különbözik a diffúziós melegítéstől. Kivétel: az infravörös-sugarak egy jól meghatározott tartománya, az IR-A (0,8 - 1,4 μm , un. „vizablak”) képes viszonylag mélyre hatolni, elérni a kapilláris erekkel sűrűn átszőtt szubkután réteget. Ez lehetővé teszi, hogy a vér *in-situ* felmelegítésével olyan teljes-test termoterápiát alkalmazzunk, mely minimálisra szorítja a felület égetésének kockázatát. Így kiküszöbölhető a konduktív melegítési módszerek legnagyobb problémája.

Mikrohullám

A magasabb frekvenciájú, rövidebb hullámhosszú, *mikrohullámú kezelések* alapvető hátránya a kis behatolási mélysége. (Ebből a szempontból kevésbé különbözik a diffúziós melegítéstől.) Hátrányt jelent még a melegítési folyamatot kísérő roncsolás lehetősége, amely az ionizáló sugárzásához hasonlóan az egészséges szövetekre is káros befolyással van a nagy fajlagos energia bevitel és a vízmolekulákra szelektív energiaabszorpció következtében. Mint a konyhai mikrohullámú sütő használata is demonstrálja, a mikrohullámú melegítés nyitott mikrohullámú forrása komoly egészségügyi veszélyekkel járhat. Ugyanakkor a mikrohullámú kezelés viszonylag jól irányítható, fókuszálható, de saját szelekciós hatása nincs, egyformán melegíti a szöveteket.

A mikrohullámú melegítés nagy hátránya, hogy az alkalmazott elektromágneses hatás önmagában minden hőmérsékletemelkedés nélkül is okozhat HSP növekedést, és nem kívánatos tolerancia kialakulást [34], és hatással lehet az immunrendszer reakcióira is [35]. (Természetesen nem termikus hatások is stresszel járnak, és így sejten belüli HSP szintézist okozhatnak [36].)

Rádióhullámok

A rádióhullámú kezelések kb. 1 MHz-től 30 MHz-ig fedik le az elektromágneses tartományt. A frekvencia csökkenésével a mikrohullámra jellemző veszélyes és bizonytalan effektusok jelentősen csökkennek, míg a behatolási mélység erősen nő, a specifikusan leadott energia is homogénebb eloszlást mutat. A rádiófrekvenciás tartományban három különböző módszer áll rendelkezésünkre:

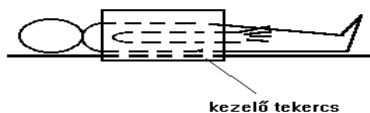
- alapvetően mágneses módszer,
- alapvetően elektromágneses sugárzási (Poynting-vektoros) módszer,
- alapvetően elektromos módszer.

Mágneses energiaközlés

A mágneses mező behatolási mélysége rendkívül nagy. Ez a mélység előnyei mellett, egyben az ilyen mezővel történő kezelés hátránya is, hiszen a nagy behatolási mélység a mágneses mező és az anyag kölcsönhatásának nagyon gyenge voltáról tanuskodik. (A bioanyag kifejezetten mágneses jellegű veszteségei elhanyagolhatóak.) A mágneses mező által szállított energiából a szövetek által elnyelt energia éppen ezért az örvényáramos, vagy indukált áramos, vagyis az anyag vezetőképességével arányosak. Ilyen értelemben a mágneses mezővel történő kicsatolás gyenge, viszonylag nehezen kézben tartható, szelektivitása csak a vezetőképesség függvényében biztosítható.

A mágneses melegítés citoplazmát és a sejtközi elektrolitot egyaránt jól melegíti. Mivel a mágneses mező behatolása a citoplazmába akadálymentes, az általa okozott stressz hatások fokozott HSP szintézis indítanak el, vagyis a szövet hajlamossá válik a kezelési toleranciára.

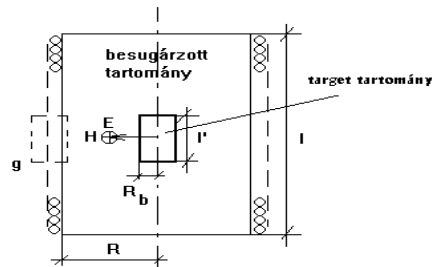
A kezelő berendezés elvi rajza az 2. ábrán látható.



2.ábra. A mágneses kezelés elrendezésének vázlata.

A tekercssel történő melegítésnél az átadott hőteljesítmény a frekvenciától függ, fontos tehát meghatározni a tekercs határfrekvenciáját. Ez az a frekvencia, melyen a tekercs rezgőkörként, e fölött pedig kondenzátorként viselkedik. Tehát eltolási (kapacitív) áram gerjeszti a mágneses mezőt. Ezt a tartományt nem érdemes használni, mivel igen gyenge mezők gerjeszthetők, melyek iránya sem megfelelő. A rezonanciafrekvencia észszerű feltételekkel és kezelési elrendezéssel számolva $\omega = 1/2\pi\sqrt{L_m C_m}$ képlettel közelíthető (ahol L_m és C_m a menetkapacitás és önindukció),

amiből a határfrekvencia $f = 23,8$ MHz-nek adódik. A számításokat a 3. ábra alapján végezzük.



3. ábra. Az indukciós melegítés paramétereinek számításához

Feltételezzük, hogy a probléma hengersizmetrikus, azaz a mágneses mezőerősség párhuzamos a tekercs tengelyével, az elektromos télerősség pedig erre merőleges és mindkettő csak a sugártól függ. Mivel a mágneses mezőnek csak z -irányú, az elektromos mezőnek pedig csak azimut koordinátája van és mindkettő csak az r -koordinátától függ, ezért a szinuszos táplálás esetén a Maxwell egyenletek egyszerűbb alakra redukálódnak. Az energetikai hatásfokot a $\eta = P_t / (P_f - P) \cong P_t / P_f$ képlettel definiáljuk, ahol P_t a céltartomány által felvett, P_f pedig a tekercs által felvett hatásos teljesítmény. Először a P_f teljesítményt számítjuk ki. Az egyszerűség kedvéért a mezőmennyiségek indexét elhagyjuk. A Poynting-vektor átlagértéke szinuszos táplálás esetén az R sugarú besugárzott tartomány határán $S = 1/2 \operatorname{Re}(E(R)H^*(R))$ alakban számítható [37], ahol a csillag a konjugálás jele. A cél tartomány által felvett teljesítményt abból határozhatjuk meg, hogy a két térmennyiség folytonosan megy át a határfelületen. Ezeket felhasználva:

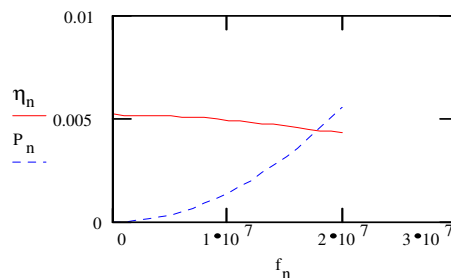
$$\eta = \frac{R_b l'}{R l} \sqrt{\frac{\mu_1 \sigma_2}{\mu_2 \sigma_1}} \operatorname{Re} \left[(j-1) \frac{C_1 C_1^*}{n^2 I^2} J_0^*(p_1 R_b) J_1(p_1 R_b) \right] \operatorname{Re} \left[(j-1) \frac{J_1(p_2 R)}{J_0(p_2 R)} \right]^{-1}$$

ahol σ a vezetőképesség, ω a táplálás körfrekvenciája, μ mágneses permeabilitás.

Egyszerű fizikai megfontolásokból adódik, hogy növekvő permeabilitás esetén nő a hatásfok. Ez azzal függ össze, hogy nagyobb permeabilitás esetén nő az indukció a cél-tartományban, ezzel nő az indukált elektromos télerősség, mely a Joule hőt okozza. Így a mágneses mezővel nem érdemes foglalkozni, mivel a szövetek relatív permeabilitása igen közel van az 1-hez. A hatásfok javítására és a mező fókuszálására tehát a cél-tartományt célszerű ferromágneses anyaggal feltölteni. Ez pl. ferromágneses folyadék bejuttatásával érhető el [38]. Az így preparált cél-tartomány permeabilitása Maxwell módszerével számítható [39]:

$$\mu_{red} = \mu(1 + C_v)(1 - C_v)^{-1}$$

Itt C_v a ferromágneses folyadék térfogati koncentrációja a cél-tartományban. Az összefüggést számítógépen értékeltük ki. Olyan esetet vizsgáltunk, amikor a hatékonyabb kezelés érdekében a cél-szövetet ferromágneses folyadékkal 60 térfogat-százalékban telített. Ekkor a relatív permeabilitás előbbi összefüggésünk szerint: $\mu_r=3$. A szövet elektromos vezetőképességét $\sigma=0,6 \Omega\text{m}$ -re választottuk. A hatásfokot a határfrekvenciáig terjedő tartományban a 4. ábra mutatja.



4. ábra. A jósági tényező és a normált hőteljesítmény változása a frekvencia függvényében

A cél-szövet által elnyelt teljesítményt úgy normáltuk, hogy a jósági tényezővel egy ábrán ábrázolható legyen. Látszik, hogy nagy cél szövet által elnyelt teljesítményekhez csökkenő jósági tényező tartozik. Megállapítható, hogy ésszerű átadott teljesítmények esetén a hatásfok, még ilyen magas mágneses preparálás mellett is csekély. Értéke kisebb, mint 0,5%.

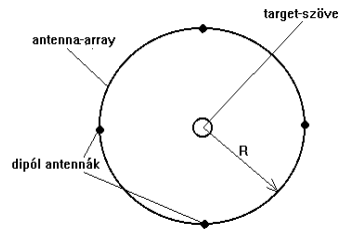
Dipolus antennáról lesugárzott, (Poynting-vektoros) melegítés

A Poynting-vektoros (antennáról lesugárzott) esetben az exponenciális mélységi elnyelés egyszerű szabályként kontrollálja a bevitt „mély-meleg” hatásokat. Ez egy antenna rendszer alkalmazásával

fókuszálhatóvá teszi (az ionizációs sugárzási kolimátorokhoz hasonlóan) ezt a nemionizáló sugárzást.

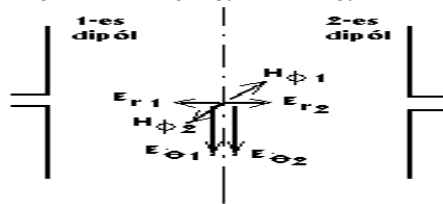
Ennél a hevítési módnál a beavatkozó szerv egy hengerfelület palástján szimmetrikusan elhelyezett rövid dipólus antennák rendszere (5. ábra). Az antennák által generált elektromágneses hullám hullámhossza leggyakrabban 3m körül van. A beavatkozás távolsága átlagosan megközelítően 0,4 m, tehát az antenna-rendszer közel-tér üzemmódban dolgozik. Ez dipól esetén azt jelenti, hogy az nyitott kondenzátornak tekinthető tehát nagy elektromos és kis mágneses tere van, ami kedvező. A másik következménye a közel-tér üzemmódnak az, hogy az antenna árama fázisban van a gerjesztett mezővel. A rendszert úgy hangolják (fókuszálják), hogy a cél-szövet helyén az egyes antennák elektromos mezői erősítsék egymást.

A számításokat a 5. ábrán látható elrendezésre végzzük el, ahol az egyszerűség kedvéért feltételeztük, hogy a cél-szövet a beavatkozó szerv geometriai középpontjában van. A kezelt tartományban az antennák mezője által indukált töltések és áramok mezőjét a számításoknál nem vesszük figyelembe. Ez a Maxwell egyenletek szukcessziv approximációval történő megoldásának első közelítése. Ezzel a valóságosnál nagyobb mezőket és hatásfokot fogunk eredményül kapni. Ennek oka az, hogy a kezelt tartomány töltései és áramai az energia-megmaradásból következő stabilitási elv miatt csökkentik a külső források által keltett teret. A behatolási mélységgel ezt a hatást lehet figyelembe venni. Másrészt ezek által a források által keltett mezők a távolsággal gyorsan lecsengenek tehát a távoli mező jó közelítéssel, megegyezik a külső források (antennák) mezőjével.



5. ábra. Az antenna-rendszer jósági tényezőjének számításához

Azonos fázisban gerjesztett antennák és tengelyben fekvő cél-tárgy esetén a legnagyobb amplitúdójú azimutális térerősségek összegződnek, míg a többi kioltja egymást, ahogy azt két antennára a 6. ábra mutatja.



6. ábra. Két dipólus által keltett térerősségek

A hatásfok

$$\eta = \frac{P_t}{P_s} = \frac{n^2 \sigma \left(\frac{Il}{8\pi^2 \epsilon f R^3} \right)^2 V_t}{(nI)^2 80\pi^2 \left(\frac{l}{\lambda} \right)^2} = \frac{1}{8064 \pi^5 (\epsilon_0 c)^2} \frac{\sigma V_t \left(\frac{\lambda}{R} \right)^4}{A \left(\frac{\lambda}{R} \right)} = \frac{1}{11} \frac{\sigma V_t}{A} \left(\frac{\lambda}{R} \right)^4$$

ahol A a beavatkozó szerv körkeresztmetszetének felülete, c a fénysebesség, I az antenna árama, l a hossza, ϵ a dielektromos permittivitás, f a tápfrekvencia és R a cél szövet távolsága, V_t a cél-szövet térfogata és σ a vezetőképessége, λ a hullámhossz. Legyenek az adatok: $A=0.5 \text{ m}^2$, $V_t=0,1 \text{ liter}$, a hullámhossz $\lambda=3 \text{ m}$, és a vezetőképesség $\sigma=0.6 \text{ }\Omega\text{m}$.. Ekkor a jósági tényező

$$\eta = P_t / P_s \approx 3,45 \cdot 10^{-2}$$

ami a tekercs beavatkozó szervű hipertermiás módszer hatásfokával azonos nagyságrendű.

Hangsúlyozzuk, hogy a bemutatott becslés a valóságosnál nagyobb értéket ad. Rosszabb érték abból származik, hogy a besugárzott tartományban indukálódott áramok Lenz-törvénye szerint kiszorítják az elektromágneses teret. A kiszorítás mértéke a behatolási mélységgel vehető figyelembe, mely ebben az esetben 10 cm körüli érték.

Ennek a rendszernek a szelektivitása a fókuszálás minőségében rejlik, így a kezelés sikere a fókuszálás sikerével arányos. Ez a módszer egyenletesen melegíti a szöveteket, nem szelektál annak minősége szerint, még a sejtmembrán sem jelent akadályt a bevitt energia egyenletességének.

Elektromos módszer

A dominánsan elektromos mezővel történő energia-kicsatolás (kapacitiv vagy kondenzátoros elrendezés) más előnyöket nyújt és más problémákat vet fel. A behatolási mélység ugyan csökken a mágneses módszerhez képest, de az elnyelt energia jelentősen megnövelhető és a rendszerbe extra szelektivitási faktorok is bekapcsolhatóak.

Feltételezzük, hogy a szövet dielektromos tulajdonságai időtől függetlenek, és a polarizáció lineáris módon függ a térerősségtől. Általános esetben a

$$D = \epsilon_0 E + P = D = \epsilon_0 E + \epsilon_0 \int_0^t \kappa(t - \tau) E(\tau) d\tau$$

Az egységnyi élhosszúságú kockában hővé alakuló villamos teljesítmény

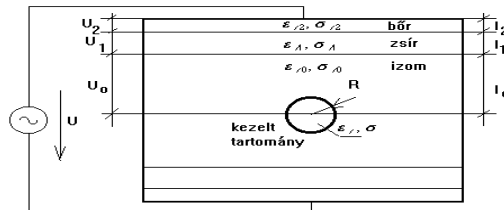
$$p = E^2 (\sigma + \omega \epsilon_0 \operatorname{tg} \epsilon_r \operatorname{Re} \epsilon_r),$$

ahol $\operatorname{tg} \epsilon_r = \operatorname{Im} \epsilon_r / \operatorname{Re} \epsilon_r$. Az egyenlet első tagja a Joule-hő a második a dielektromos hiszterézis okozta hő. Ez

utóbbit a permittivitás képzetes része okozza (veszteségi permittivitás).

$$p = \frac{1}{2} \operatorname{Re} \left[E \left(\mathbf{j} + \frac{dD}{dt} \right) \right] = \frac{\hat{E}^2}{2} (\sigma + \epsilon_0 \omega \operatorname{Im} \epsilon_r)$$

ahol \mathbf{j} a vezetési áramsűrűség és σ a dielektrikum vezetőképesség, melyek az Ohm-törvényen keresztül kapcsolódnak az elektromos térerősséggel $\mathbf{j} = \sigma \mathbf{E}$. A következőkben azt az esetet tárgyaljuk, amikor a kezelt rész egy nagyfrekvenciás feszültségforrással táplált kondenzátor fegyverzetei között helyezkedik el (7. ábra). Feladatunk az, hogy meghatározzuk a kezelt tartományban a hővé alakuló elektromos teljesítményt.



7. ábra. A dielektromos hevítés elve

A számítások során egyszerűsítő feltevésekkel kapjuk, hogy a tartomány térfogategységében hővé alakuló elektromos teljesítményt szinuszos táplálás és stacioner üzem esetére

$$p = U_{eff}^2 \left| \frac{(\sigma_1 + j\omega\epsilon_1)(\sigma_2 + j\omega\epsilon_2)}{l_1 l_2 (\sigma_0 + j\omega\epsilon_0) + l_2 l_0 (\sigma_1 + j\omega\epsilon_1) + l_1 l_0 (\sigma_2 + j\omega\epsilon_2)} \right|^2 \times \left(1 - \frac{\frac{\sigma + j\omega\epsilon}{\sigma_0 + j\omega\epsilon_0} - 1}{\frac{\sigma + j\omega\epsilon}{\sigma_0 + j\omega\epsilon_0} + 2} \right)^2 (\sigma + \omega \operatorname{tg} \epsilon \operatorname{Re} \epsilon)$$

ahol U_{eff} generátor feszültségének effektív értéke.

Az előbbi összefüggésből látszik, hogy a térerősség állandó a kezelt tartományon belül, és akkor nagyobb a környezet térerősségénél, ha a zárójelben lévő kifejezés második tagja kisebb zérusnál.

Ahhoz, hogy fókuszálás jöjjön létre, fenn kell állni a

$$\frac{\left(\frac{\sigma_0}{\omega\epsilon_0} \right)^2 + 1}{\left(\frac{\sigma + 2\sigma_0}{\omega(\epsilon + 2\epsilon_0)} \right)^2 + 1} \frac{(3\omega\epsilon_0)^2}{\omega^2 (\epsilon + 2\epsilon_0)^2} > 1$$

relációknak. Mivel a rákos szövet permittivitása nagyobb, mint a környezeté, ezért a második tényező egynél kisebb. A követelt reláció így csak akkor áll fenn, ha

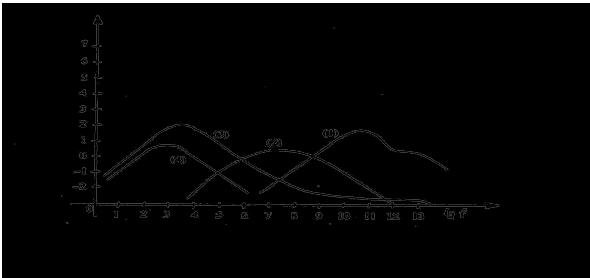
$$\frac{\left(\frac{\sigma_0}{\omega \epsilon_0}\right)^2 + 1}{\left(\frac{\sigma + 2\sigma_0}{\omega(\epsilon + 2\epsilon_0)}\right)^2 + 1} \gg 1$$

Ebből következik, hogy

$$\frac{\sigma}{\sigma_0} \ll \frac{\epsilon}{\epsilon_0}$$

Ha a rákos cél-tárgy vezetőképessége jó közelítéssel megegyezik a nem rákos szövetével, akkor fókuszálás lép fel. Egyszerű belátni, hogy a térerősség növekedés a fókuszálás következtében maximálisan másfélszeres lehet.

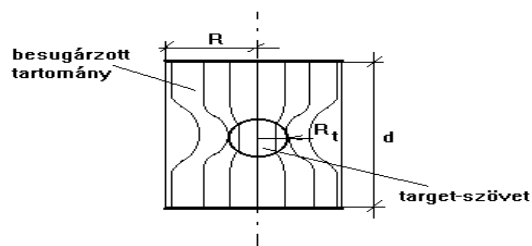
A bemutatott elmélet a nagy behatolási mélységű hipertermia egyszerűsített fizikai modellje. Ennél a tápfrekvenciát gyakran választják 13.5 MHz-re. Ennek oka az, hogy a sejfalhoz kötött víz veszteségi permittivitása ezen a frekvencián maximális [2]. (8.ábra.)



8. ábra. A kötött víz veszteségi permittivitásának frekvenciafüggése

A kondenzátoros beavatkozó szervű nagy behatolási mélységű hipertermiás berendezésnél nem kell számolni az áram-kiszorítási jelenséggel. Ez azt jelenti, hogy a fegyverzetek alatt az elektromos mező és ezáltal az áram eloszlása a szélek hatásától eltekintve egyenletesnek tekinthető.

A fentiek alapján becslést adunk a kondenzátoros berendezés hatásfokára vonatkozóan. A cél-szövet nagy dielektromos permittivitása miatt az elektromos mező fókuszálódik a cél-szövetben, ennek eredményeként megnő a térerősség. Ennek értéke, ahogy azt megmutattuk a környező térerősség másfélszerese lehet. A becslést a 9. ábra alapján végezzük.



9. ábra. A kondenzátoros melegítés hatásfokának számításához

A képlet utolsó tagjának származtatásánál feltételeztük, hogy a cél-szövet térfogata kicsiny. Legyen E_0 a külső térerősség σ_i a külső anyag és σ_k a cél-szövet vezetőképessége, ekkor

$$\eta = \frac{4R_i^3 \pi (gE_0)^2 (\sigma_i + 2\pi f \epsilon_0 \text{Im}[\epsilon_{tr}])}{3R^2 \pi d E_0^2 (\sigma_k + 2\pi f \epsilon_0 \text{Im}[\epsilon_{tr}])} \cong g^2 \frac{V_i \sigma_i}{V_k \sigma_k}$$

ahol V_i a cél-tartomány és V_k a kezelt tartomány térfogata, g a térerősség erősítés a cél szövetben. A számításoknál elhanyagoltuk a képzetes permittivitásokból származó tagokat, mivel azok két három nagyságrenddel kisebbek (lásd 2.ábra). Legyen $V_k=3$ liter, $V_i=0,1$ liter, a vezetőképességek egyezzenek meg, továbbá legyen $g=1,4$, akkor

$$\eta = g^2 \frac{V_i \sigma_i}{V_k \sigma_k} = 0,2$$

Összehasonlítás

A következőkben táblázatosan (2.táblázat) összevetjük az egyes kezelési módszereket az alábbi szempontok alapján

- **Típus-frekvencia.** A berendezésre jellemző frekvencia, mely kondenzátoros kezeléskor és antenna-rendszer esetén a táplálás frekvenciája, indukciós hevítés esetén pedig a tekercs határfrekvenciája. Ez a frekvencia szabja meg, hogy elektromos beavatkozás esetén az áramvonalak csak a sejtközi térre korlátozódnak-e vagy behatolnak az intracelluláris térbe is. Az erre vonatkozó frekvencia határ: 15 MHz. A tekercses- és a nagy behatoló képességű kondenzátoros beavatkozó szervű melegítésnél nagyobb mértékben történik a sejtközi folyadék, kisebb mértékben a sejtfal melegítése.
- **Hatásfok.** Az energia hasznosításra jellemző mennyiség. Ebből a szempontból a kondenzátor beavatkozó szervű melegítés a legjobb.
- **Térfokuszálás módja.** Az a mechanizmus, mely a célzott-szövetben erősíti a mezőt. Kondenzátoros esetben a rákos cél-szövet nagy dielektromos permittivitása biztosítja a fókuszálást. Ez az önfokuszálás esete. Antenna-rendszer esetén mesterségesen interferenciásan, indukciós esetben pedig ferroelektromos fluidum bevitelével művi úton történik a fókuszálás. Tehát mindhárom melegítési módnál lehetséges fókuszálás.
- **Mágneses mező jelenléte.** Fontos, mivel a mágneses mező stresszfehérjéket kelt a sejt belsejében, ezzel növelve a sejt ellenállóképességét. Ebből a szempontból a tekercses beavatkozó szervű melegítés a legkedvezőtlenebb, míg a másik kettő egyenértékű;
- **A hőkeltés helye.** Ettől függ a roncsolási mechanizmus. Ha az extracelluláris tér a hőkeltés helye, akkor a hőmérséklet gradiens termoelektromos és termóozmózis effektusokat kelt. Ez utóbbi a sejt duzzadásához és mechanikai roncsolódásához vezet, mely a rákos sejt esetén nagyobb mértékű. Ha az egész cél-tartomány a hőkeltés helye, akkor a termikus megfűtés a roncsoló mechanizmus.
- **Preparálás, előkészítés igénye.** Ez a folyamat erősen lecsökkenti a módszer alkalmazhatóságát. A hosszadalmas és bonyolult előkészítés, valamint az esetleg mágneses szuszpenzióval történő tumorpreparálás határozott hátrányt jelentene.

Az egyes hipertermiás módszerek e szempontok szerinti összehasonlítása az 2. táblázatban látható.

2. táblázat: Hipertermiás módszerek összehasonlítása

Beavatkozó szerv típusa	Típus frekvencia [MHz]	Jósaági szám	Térfokuszálás módja	Mágneses tér	Hő keltés helye
Kondenzátor	13,56	0,225	ön	csekély	Extra-celluláris tér + sejtfal külső
Tekercs	< 25	0,0024	művi	jelentős	extra- és intra-celluláris tér
Antenna-rendszer	100	0,0345	művi	csekély	extra- és intra-celluláris tér

A felsorolt összehasonlítás szerint a bevitt teljesítmény alapján a kondenzátor beavatkozó szervű hipertermiás módszer a kiemelkedően kedvező.

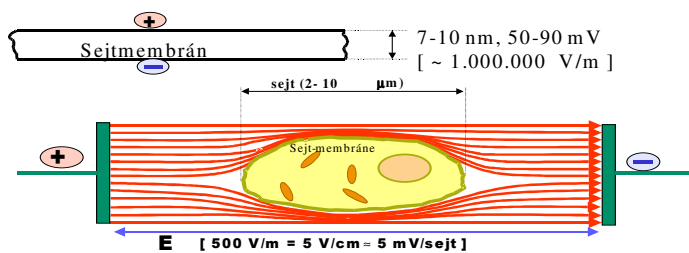
Onkotermia

Az elektro-hipertermia (onkotermia) a konvencionális hipertermia problémáit kiküszöbölve, a hagyományos hatások mellett olyan újabb lehetőségeket nyújt, ami jelentősen megnöveli a módszer hatékonyságát, alkalmazhatóságát és megbízhatóságát. Az onkotermia elektromos mezővel történő (kapacitív) energiakicsatoláson alapszik. Ahogy megmutattuk, ez a lehető legnagyobb energiabevitelt teszi lehetővé.

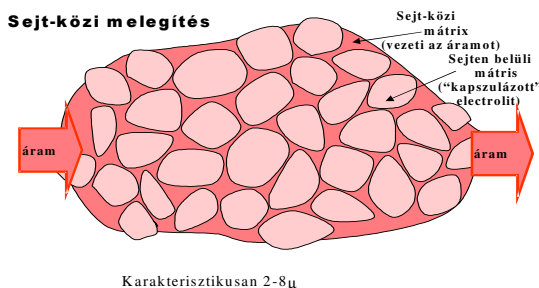
A bemutatott önfokuszáló hatás mellett az elektromos mező szelektív hatását lehet alkalmazni, mivel a tumoros szövetek általános rendezettsége alacsonyabb, mint az egészségeseké, így komplex dielektromos permittivitása és komplex impedanciája is megkülönböztetik ezeket a szövetrészeket. (Ezt a szelekciós módszert ma már a rák diagnosztikájában is alkalmazzák

[impedancia tomográfia].) Így a kapacitív kicsatolás a dielektromos permittivitás különbségek illetve a rend-rendezetlen állapotok megkülönböztethetősége kapcsán szelektív. Az elektromos energia abszorpciója arányos a szövetek komplex vezetőképességével. A tumoros szövetek vezetőképessége háromszorosa az egészségeseknek, [40], [41], és a dielektromos permittivitás az sejt-közi elektrolitban az adott frekvencián a szintén jelentősen magasabb a tumoros szövetekben [40], [42]. Ehhez hozzájárul, hogy a dielektromos permittivitás messze nem homogén. A malignus szövetek sejtmembrán közeli sejt-közi elektrolitja kiemelkedően magas ebből a szempontból. Megfelelő frekvencia választása esetén szelektivitás fokozására a kötött víz rezonáns energiaelnyelése is felhasználható a. A rákos daganatok ilyen nem homogén tulajdonsága NMR-rel is jól mérhető [43], [44], [45] és elméletileg is megfelelően alátámasztható [46]. Így a malignus sejtek környezete jelentősen több energiát abszorbeál az elektromos térből, mint az egészséges sejteké. A jól hangolt és megfelelően kialakított onkotermia önfókuszáló mechanizmussal, koherens elektromos hullámokkal spontán módon törli meg a polarizációs szimmetriát a malignus sejtek környezetében [47], [48], [49].

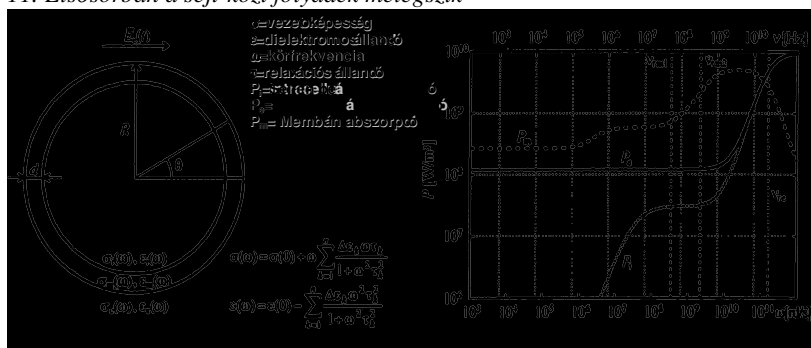
Másik kihasználható előny, hogy az elektromosan kicsatolt energia (ha az alkalmazott frekvencia nem túlságosan nagy) döntően az sejt-közi elektrolitban nyelődik el, hiszen a nagy térerősséget (több mint egy millió V/m) képviselő kb. 10 mF/m² kapacitást képviselő membránon az alkalmazott elektromos mező nem tud jelentős mértékben keresztülhatolni (10.ábra). Így a közvetlenül melegített tartomány az csak a sejt-közi folyadék (11.ábra). Ugyanakkor az energiaabszorpció igen lényeges a sejtmembránban és a sejt-közi folyadékban.



10.ábra. A sejtmembrán elektromos mezőt árnyékoló hatása



11. Elsősorban a sejt-közi folyadék melegszik



12.ábra. Az energiaabszorpció az alkalmazott frekvencia (13 MHz) esetén kicsi a sejt belsejében [50].

Ilyen technikai megvalósítás mellett a sejt citoplazmáját a membránon keresztül történő hődiffúzió melegíti. Ez a dominánsan sejt-közi melegítés a a személyre és betegségre szabottan egyedileg automatikusan hangolt onkotermia eljárás fő előnye. Mivel a HSP-k feladata az aktuális „status-quo” megőrzése, a membránban és a sejt-közi

elektrolitban jelenlévő HSP a kollektív jelek visszaállításában a normális sejt-közösségi lét megvédésében kap szerepet [51], [52]. Megmutatták, hogy ezek a stressz fehérjék jelentős szerepet játszanak az apoptózis (programozott sejthalál) jel kialakításában [53].

A sejt-közi folyadékban keletkezett hőnek át kell hatolni a sejtmembrán felületén. Ez a hődiffúzió sérti a membránfunkciókat, és a sejt integritásának megszüntetéséhez vezet. A viszonylag kis térfogatú sejt-közi folyadék hamar felmelegíthető, és így a membrán környezete gyorsan eléri a kritikus 43 °C-t. Termostatikusan a melegítésnek nincs membránroncsoló hatása nincs: a kb. 10 ms alatt egyensúlyba kerülő folyadékrészek -0.22 mV/K membránpotenciál változást idéznek elő.

A gyors kiegyenlítés ellenére a hőgradiens a membránon extrém magas: $1 \text{ K}/\mu\text{m}$. Ez az hőáram $1500 \text{ nW}/\mu\text{m}^2$, ami a normál metabolikus hőáram ($20 \text{ nW}/\mu\text{m}^2$) többszöröse. A sejtbe hatoló hőáram és az ezt létrehozó gradiens mint termodinamikai hajtóerő (Onsager relációk), határozott áramok kialakítását teszi lehetővé, melyek a természetes ionáramokkal nem egyeznek meg, erősen csökkentvén a sejtmembrán dinamikus stabilitását. Ez a sejt belseje felé irányuló kényszerített áram $150 \text{ pA}/\mu\text{m}^2$, döntően nátrium-ionokból áll. (Normális esetben a nátrium áram kifelé irányul, értéke $12 \text{ pA}/\mu\text{m}^2$ körül van.) Ez erősen rontja a membrán dinamikus stabilitását. Ugyanakkor a kényszerfeltételek a sejt citoplazmájának nyomását is erősen megnövelik, (a növekedés 1.32 MPa) ami további szelekciót jelent a mutáns sejtek roncsolásában. Ismert, hogy a malignus sejtek membránjában a foszfor-lipidek koncentrációja megnő [54], a membrán rideggé válik, a megnövekedett nyomásnak képtelen ellenállni. További membránroncsoló hatás a kettős lipid réteg dióda-szerű viselkedése, mely az abszorbeált hőhatást lavinaszerűen növeli.

Az ilyen módon melegített malignus szövet sejteinek hőreakciója másodlagos: a védekező mechanizmus, a HSP szintézis már csak a membrán roncsolása után kezdődhet meg. Az extra-celluláris folyadékból, mint hőforrásból kiinduló és a sejtmembránon keresztülhatoló hőáram és a következményeként fellépő folyamatok a hősokk fehérjék szintézisét irányító folyamatok szelekcióját jelenti. Vagyis a sejt adaptációs mechanizmusai kevésbé aktiválódnak, mint a citoplazmát direkt módon melegítő és térerősséggel járó stressz-hatást produkáló eljárások esetében. Ugyanakkor a sejt belsejét intakt módon nem befolyásoló elektromágneses tér további extra HSP szintézist nem indít el.

Fontos további hatás, hogy az extrém módon szelektíven melegített membrán és extra-celluláris környezete a citoplazmán kívüli, a membránba ülő HSP szelekciót hoz létre, melyek segítik az apoptózis jelek erősítését. A sejt-közi HSP90- α segíti a lymphoid sejtek növekedését, és az extra-celluláris dajkafehérjék növelik az immun-mechanizmusok hatékonyságát.

Az onkotermia kiválóan egészíti ki a hagyományos tumor-terápiákat, olyan lehetőséget kínálva, mely az egyes terápiák hiányosságainak kiküszöbölését teszi lehetővé. A hipertermia jól együttműködik a sugár- és gyógyszeres-kezelésekkel, határozottan fokozza azok hatását, a tumor-szövetet érzékenyíti ezekre a módszerekre. Így a heterogén tumor-szövet egymással kiegészítő módszerekkel optimálisabban kezelhető, vagyis jelentősen homogénebb sejt-pusztítás érhető el.

Az egymást szinergikusan kiegészítő módszerek összehasonlítását a 3. és 4. táblázatban adtuk meg.

Effektus/módszer	Az ionizáló sugárzás hatása	A hipertermia hatása
Hatás a sejtosztódásra	az M+G ₁ fázisokban jelentős	az S fázisban jelentős
pH-függés	relatíven lúgos környezetben hat	relatíven savanyú környezetben hat
oxigenizáció	jól oxigenizált szövetben hat	hypoxikus szövetben hat

3.táblázat A sugárkezelés és a hipertermia egymást kiegészítő hatásai

Effektus/Módszer	A kemoterápia hatása	A hipertermia hatása
Sejtosztódásban	az M+G ₂ fázisokban hat	az S fázisban hat
Gyógyszerfelszívódásban	a nagy nyomás miatt alacsony	elektro-ozmózással növelt
Gyógyszermetabolizáció	alacsony	magas
A hatás helye	az artériák közelében	az artériáktól távol
Reakció sebesség	kicsi	nagy
Aktivítás	nem hat a G ₀ fázisban	„kilöki” a sejteket a G ₀ fázisból

4. táblázat. A gyógyszeres kezelés és a hipertermia kiegészítő effektusai

Olyan esetekben, amikor a kívánt sugár- vagy kemoterápia alkalmazásának valamilyen komoly ellenjavallata van, a hipertermiával kombinált kisebb sugár- [55] vagy kemo-dózis [56] esetenként ugyanazt a hatást érheti el, mint az eredetileg igényelt.

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

Az onkotermia magvalósítása

Az onkotermia [57] olyan technikai megoldás, mely a fenti problémák megoldására irányult, hogy a felsorolt előnyök maradéktalanul érvényesülhessenek.

A kifejlesztett berendezés-együttes a fenti elvek megvalósításának alapján készült. Kizárólag magyar fejlesztéssel és előállítással kialakítottuk az onkotermiás készülékek teljes családját, melyet az 13. ábrán mutatunk be.



13. ábra. Az onkotermiás berendezések családja

ECT: Felületi, lokális, invazív módszer, mely a bőrfelülethez közel eső malignus és benignus tumorok kezelésére alkalmas. Alapvetően az alkalmazott elektromos térerősség dominál.

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

ICT: Kísérleti stádiumban van egy felszíni kezelés, mély szövetközi, határozottan hővel történő kezeléseket tesz lehetővé, akár nyílt operációban is.

EHY: Regionális onkotermia módszer mélyen fekvő, általában szervi daganatok kezeléséhez (agy, máj, vese, tüdő, gyomor, hasnyálmirigy, stb.). Ez a készülék univerzális, egyszerűen kezelhető, nem igényel bonyolult műveleteket. Nincs ellenjavallt lokalizáció.

WBH: Kidolgoztuk a teljes test hipertermia-módszerét is, mely azokban az esetekben ajánlott, amikor a tumor diffúz, nem lokalizálható egy vagy néhány régióra.

Az onkotermia mindegyik formáját igen széles terápiás körben alkalmazzák, olyan esetekben is, melyre sem a hagyományos tumorkezelési módszerek, sem pedig a klasszikus hipertermia nem jelent megoldást. Például az agy-tumrok (asztrocitóma és glioblasztóma) kezelésében. Az onkotermia hatásmechanizmusából következően, a klasszikus hipertermiával ellentétben a legkomolyabb komplikációt jelentő ödéma nem növekszik, hanem kifejezetten csökken. Ez a gyógyulási folyamatban és a beteg életminőségében is hatalmas előny. A primér és áttételes máj-tumrok kezelésében is jelentősen jobbak az eredmények mint a klasszikus hipertermiánál.

Az önmagában alkalmazott EHY onkotermia eredményei is igen meggyerők. 72 végállapotú betegnél (Wolfson Center, TelAviv, Israel) 4.2% teljes response, 11.1% parciális válasz, 12.5% minimális válasz és 8,3% stabilizált állapot (összesen 36.1% válasz arány) volt elérhető, nem homogén betegcsoport esetén.

Konklúzió

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

Irodalmi hivatkozások

- [1] Siemens Medical Archives, Erlangen
- [2] : Harima Y, et.al.: Int J Hyperthermia 17, 2001, 97-105
- [3] Harima Y, et.al.: Cancer 88, 2000, 132-138
- [4] Kitamura K, et.al.: Surg Oncol 60, 1995, :55-58.
- [5] Overgaard J, et.al.: The Lancet 345, 1995, :540-543
- [6] Emami B, et.al: Int J Radiat Oncol Biol Phys 34, 1996, 1097-1104
- [7] Engelhard M et al.: Ann Oncol 5, 1994; 123-125
- [8] Rau B, et.al.: Schweiz Rundsch Med Prax 91, 2001, 587-592
- [9] Shchepotin IB, et.al.: Surg Oncol 3, 1994, 37-44
- [10] Sherar M, et.al.: Int J Radiat Oncol Biol Phys 39, 1997, 371-380
- [11] Sneed PK, et.al.: Int J Radiat Oncol Biol Phys 15, 1998, 287-295
- [12] Egawa S, et.al.: J. Jpn., Soc. Ther. Radiol. Oncol. 1. 1989, 135-140
- [13] Karasawa K, et.al.: Int. J. Radiol. Oncol. Biol. Phys., 30., 1994, 1171-1177
- [14] Wang J, et.al.: Zhonghua Zhong Liu Za Zhi 18, 1996, 51-54
- [15] van der Zee J, et.al.: The Lancet 355, 2000, 1119-1125
- [16] Latchman DS: Stress proteins, Springer Verlag, Berlin Heidelberg, 1999
- [17] Soti C, et.al.: 4, 1998, 316-321.
- [18] Ferrarini M, et.al.: Int. Journ. Cancer, 51, 1992, 613-619
- [19] Xu M, et.al: Int. J. Hyperthermia, 12, 1996, 645-660.
- [20] Li GC, et.al.: Int. J. Hyperthermia, 11, 1995, 459-488.
- [21] Pirity M, et.al.: Cytotechnology, 19, 1996, 207-214.
- [22] Santin AD, et.al.:Int. Radiat. Biol. 73, 1998, 699-704.
- [23] Morgan J, et.al.: Photochem. Photobiol., 67, 1998, 155-164.
- [24] Puniczki M, et.al.: Ann. New York Acad. Sci. 851, 1998, 67-74.
- [25] Dewey WC, et.al.: Radiology, 123, 1977, 463-474.
- [26] Lindholm C-E: Ph.D. Thesis, Lund University, Malmo, Sweden, 1992
- [27] Field SB: Biological Aspects of Hyperthermia, Martinus Nijhoff Publ. Dordrecht/Boston, 1987,
- [28] de PomaraiD, et.al.: Nature 405, 2000, 417-418
- [29] Bukau B, et.al.: Cell, 92, 1998, 351-366
- [30] Liu FF, et.al.: Int J Hyperthermia 12. 1996, 825-826
- [31] Fajardo LF, et.al.:Radiation Research, 14, 1988, 297-306
- [32] Holt JAG: The Radiographer, 35, 1988, 151-162.
- [33] Huot J, et.al.: Inter. J. Oncology, 1, 1992, 31-36.

-
- [34] Blank M: ElectroMed'99, Norfolk VA, USA, April 12-14, 1999, pp. 23
- [35] Young RA: Ann. Rev. Immunology, 8, 1990, 401-420.
- [36] Goodman R, et.al.: ElectroMed'99, Norfolk VA, USA, April 12-14, 1999, pp. 57
- [37] Simonyi K.: Elméleti villamosságtan, Tankönyvkiadó, Budapest, 1967
- [38] Hase M, et.al.: Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi 49, 1989, 1171-1173
- [39] Jin Au Kong, Electromagnetic wave Theory, John Wiley and Sons, Inc. NewYork, 1990
- [40] Smith SR, et.al.:IEEE Trans. Biomed. Eng., 33, 1986, 522-524.
- [41] Dissado LA, et.al.: Phys. Med. Biol. 40, 1995, 1067-1084.
- [42] Szent-Gyorgyi A: Electronic Biology and Cancer, Marcel Dekker, New York – Basel, 1976.
- [43] Cope FW: J. Biol. Phys. 3, 1974, 1-41.
- [44] Damadian R: Science, 1971, 1151-1153.
- [45] Hazlewood CF, et.al.: Nature, 222, 1969, 747-750.
- [46] Szent-Gyorgyi A: The Living State and Cancer, Marcel Dekker, New York – Basel, 1976.
- [47] DelGiudice E, et.al.: Nuclear Physics, B275, 1986, 185-199.
- [48] DelGiudice E, et.al.: In: Coherent Excitations in Biological Systems, Springer Verlag, Heidelberg, 1983, pp. 123-127.
- [49] DelGiudice E, et.al.:Phys. Lett. 90A, 1982, 104-106.
- [50] Kotnik T, et.al.:Bioelectromagnetics, 21, 2000, 385-394
- [51] Hupp TR, et.al.: Cell 71, 1992, 875-886.
- [52] Chen CF, et.al.: Cell. Biol. 16, 1996, 4691-4699.
- [53] Sapozhnikov A.M. et.al.: Cell Proliferation, 32, 1999, 363-378
- [54] Galeotti T, et.al.: An. New York Acad. Sci. 488, 1986, 468-480
- [55] Seegenschmiedt MH, et.al.: Thermoradiotherapy and Thermochemotherapy, Vol.2., Springer Verlag, Berlin, 1995, pp. 3-23.
- [56] Wiederman GJ, et.all.: Cancer Res.53, 1993, 4268-4272
- [57] Szasz A, et.al.: Deut. Z. Onkol. 33, 2001, 91-99