

Elektromágneses eljárások a hasnyálmirigy-rák kezelésében: eminens vagy renitens?

DANK MAGDOLNA¹, HEROLD MAGDOLNA^{1,2}, GARAY TAMÁS MÁRTON^{1,4}, GAJDÁCSI JÓZSEF³, HEROLD ZOLTÁN¹, SZÁSZ ATTILA MARCELL¹

Semmelweis Egyetem ÁOK, ¹Belgyógyászati és Onkológiai Klinika, Onkológiai Profil, ²Belgyógyászati és Hematológiai Klinika, ³Patológiai, Igazságügyi és Biztosítási Orvostani Intézet, ⁴Pázmány Péter Katolikus Egyetem ITK, Transzlációs Onkológiai Kutatócsoport, Budapest

A vizsgálatot a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal NVKP_16-1-2016-0042 és NVKP_16-1-2016-0004 pályázatai támogatták.

Levezései cím:

Dr. Szász Attila Marcell, Semmelweis Egyetem ÁOK,
Belgyógyászati és Onkológiai Klinika, Onkológiai Profil,
1085 Budapest, Baross u. 23–26.,
e-mail: szasz.attila.marcell@semmelweis.hu, tel.: +36-1/459-1500

Közlésre érkezett:

2023. április 30.

Elfogadva:

2023. szeptember 10.

Az előrehaladott stádiumú hasnyálmirigy-tumorok kezelésére korlátozott lehetőségek állnak rendelkezésre. Korábbi vizsgálatok alapján a modulált elektro-hipertermia (mEHT) alkalmazása előnyös e betegpopulációban. Az optimális kezelésszámról és a kezelés megkezdésének optimális időpontjáról azonban nincs adat. Retrospektív megfigyelés vizsgálatunkban 96 fő mEHT-kezelt, illetve 86 fő kontroll, korban és nemben illesztett, előrehaladott stádiumú pankreás-tumoros beteg kezelési adatait elemeztük. A minimális mEHT-kezelésszám alapján korban, nemben és tumorlokációban illesztett mEHT-kezelt és kontroll betegpárokból álló kohorszokat alakítottunk ki. Legalább 10, 20, 30 és 40 kezelésben részesült 76, 57, 38 és 33 beteg. Eredményeink alapján a legalább 30 (HR: 0,5011; $p = 0,0041$) és 40 (HR: 0,5048; $p = 0,0085$) mEHT-kezelésen átesett betegek túlélése szignifikánsan hosszabb, a várható medián túlélésük közel kétszerese a kontrollcsoporténak (10 vs. 18 hónap). Az mEHT bevezetése a diagnózist követő első (HR: 0,5382; $p = 0,0056$) és második (HR: 0,7861; $p = 0,0031$) 6 hónapban jár a legnagyobb előnnyel. *Magy Onkol* 67:194–201, 2023

Kulcsszavak: konkomittáns kezelés, modulált elektro-hipertermia, hasnyálmirigy-tumor, túléléselemzés

The treatment of advanced-stage pancreatic cancers is limited. Previous studies have found that the use of modulated electro-hyperthermia (mEHT) is beneficial in this patient population. However, there is no data on the optimal treatment number and initiation period. Therefore, a retrospective study was conducted with the inclusion of 96 mEHT-treated and 86 age- and sex-matched control pancreatic cancer patients. 76, 57, 38 and 33 patient pairs were enrolled into propensity score matched cohorts, whether they received at least 10, 20, 30 and 40 mEHT treatments, respectively. The survival of patients with at least 30 (HR: 0.5011; $p = 0.0041$) and 40 (HR: 0.5048; $p = 0.0085$) mEHT treatments was significantly longer, median survival was almost twice as long (10 vs. 18 months). The introduction of mEHT had the greatest benefit in the first (HR: 0.5382; $p = 0.0056$) and second (HR: 0.7861; $p = 0.0031$) 6 months after diagnosis.

*Dank M, Herold M, Garay TM, Gajdácsi J, Herold Z, Szász AM. Electromagnetic procedures in the treatment of pancreatic cancer: eminent or resentful? *Magy Onkol* 67:194–201, 2023*

Keywords: concomitant therapy, modulated electro-hyperthermia, pancreatic neoplasms, survival analysis

BEVEZETÉS

A hepatopankreatobiliáris daganatok olyan halálos kimenetelű betegségek, melyeket nagyon alacsony 5 éves túlélési arány jellemez (1). A pankreász duktális adenokarcinómája (PDAC) fordul elő a leggyakrabban (~90%), melynek öt éves túlélési aránya kevesebb mint 10%, és az előrehaladott stádiumban szenvedő betegek várható medián túlélése mindösszesen 4–6 hónap [1–3]. A betegség sok esetben rezisztens a legtöbb hagyományos kemo- és sugárterápiás kezeléssel szemben. Jellemző továbbá az immunszuppresszív mikrokörnyezet (4), és csak igen kevés számú, korai stádiumú beteg operálható meg teljes mértékben (2, 5). A betegségben alkalmazott leggyakoribb kemoterápiás kezelések a FOLFIRINOX protokoll, illetve a gemcitabin kombinációja platinaszerekkel vagy nab-paklitaxellel (6, 7). Sajnálatos módon PDAC-ban nem létezik igazán hatékony gyógyszeres kezelés, mint más szolid malignitásokban, és az alkalmazott kezelés(ek) alatt a várható életminőség is jellemzően rosszabb. Mindezek fényében szükség van új, hatékony terápiák bevezetésére.

Az elmúlt évtizedekben számos új technika és lehetséges multimodális terápia jelent meg, amelyek kiegészítik a hagyományos sebészi reszekciót és a kemoradioterápiát. Ilyenek például a különböző termikus ablációs módszerek, mint például a rádiófrekvenciás és mikrohullámú abláció, a hipertermikus intraperitoneális kemoterápia, a perkután etanolinjekció, a transzkatéteres artériás kemoembolizáció és a különböző típusú hipertermiás eljárások (8). A hipertermia az onkológiában a daganat hőmérsékletének mesterséges, körülbelül 39–42 °C-ra történő emelése. Ismert a teljestest- és lokális hipertermia is (9). A melegítés nyomán biofizikai eltérések alakulnak ki, amelyek vagy közvetlen metabolikus hatással járnak, vagy a közvetett immunmodulálás révén tumorölő hatásúak (8, 9). A lokális hipertermiás módszerek egyik legújabb vívmánya az úgynevezett modulált elektrohipertermia (mEHT). Technikailag az mEHT egy precíziós, kapacitív csatolású, impedanciaillesztésű módszer, amely szelektíven célozza meg a tumorsejteket. A malignus sejtekre jellemző eltérő funkcionális és bioelektromos jellemzőknek köszönhető a szelektív folyamat. A részletekbe bocsátkozás nélkül a módszer azt használja ki, hogy a tumorsejtekben a membránraftokon való energiaelnyelés eltér az egészséges sejtektől, és a kezelés hatására ún. károsodással összefüggő molekuláris mintázatok (DAMPs) alakulnak ki, melyek végül programozott vagy immunogén tumorsejthalálhoz vezetnek (10). Az mEHT módszer a refrakter esetekben képes a tumorsejteket újraérzékenyíteni, növelve ezzel a párhuzamosan alkalmazott kemoterápiák hatásosságát, a túlélési időt és az életminőséget is (11, 12).

Az elmúlt években több klinikai tanulmány is megjelent, melyben mEHT-vel kezelték PDAC-betegeket (13–17). Az összes vizsgálat egyetértett abban, hogy az mEHT-nek pozitív hatása van a progressziómentes és a teljes túlélésre, valamint hosszabb ideig tartható fenn stabil betegség a ke-

zelés alkalmazása mellett. Habár Fiorentini és munkatársai (13) felvetették, hogy a diagnózistól az első mEHT-kezelésig eltelt idő és az első mEHT-kezelés utáni túlélési idő között feltehetően szignifikáns összefüggés van, a kérdés máig nem tisztázott. A jelen retrospektív megfigyeléses vizsgálat célja volt, hogy megvizsgáljuk, előrehaladott PDAC-betegeknél a konkomitáns mEHT alkalmazása előnyös-e az önállóan alkalmazott hagyományos szisztémás terápiához képest. További kérdésünk volt, hogy mikor érdemes az mEHT-t bevezetni a betegek kezelése során?

ANYAG ÉS MÓDSZER

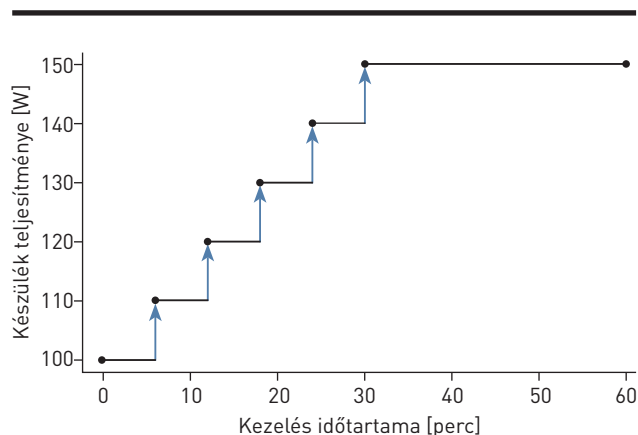
A vizsgálatot a Semmelweis Egyetem Regionális, Intézményi Tudományos és Kutatásetikai Bizottsága engedélyezte (SE TUKEB 8/2017 és SE TUKEB 8-1/2017). Az mEHT-kezelt betegek mind írásbeli hozzájárulásukat adták a vizsgálathoz, míg az utólagos retrospektív, anonim módon történt további adatgyűjtés során nem volt szükség beleegyező nyilatkozat aláírására. A kutatás és az adatok gyűjtése a WMA Helsinki Nyilatkozat és az Európai Unió Általános adatvédelmi rendelete (GDPR) előírásainak megfelelően zajlott.

Betegek

Retrospektív obszervációs vizsgálatunkban a Semmelweis Egyetem Belgyógyászati és Onkológiai Klinika Onkológiai Profilján 2016 és 2021 között kezelt 96 fő, előrehaladott stádiumú PDAC-beteg adatait dolgoztuk fel. Mind a 96 beteg konkomitáns mEHT-kezelésben részesült. Továbbá az intézetben ugyanezen időszak alatt megjelent ($n = 416$), de mEHT-kezelésben nem részesült betegek közül egy 86 fős, korban és nemben „propensity score” illetétt, előrehaladott stádiumú PDAC-kontrollcsoportot is bevontunk a vizsgálatba. Kizárási kritérium volt a 18 év alatti életkor, nem adenokarcinóma típusú pankreásdaganat, korai betegségstádium, korábbi tumoros megbetegedések, mentális megbetegedések, gyulladásos bélbetegségek (pl. colitis ulcerosa, Crohn-betegség), kezeletlen pajzsmirigybetegek, szisztémás autoimmun megbetegedések, és a ≥ 2 Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) státusz.

Az mEHT-kezelés

A konkomitáns mEHT-kezeléseket az Oncotherm EHY-2000 és EHY-2030 (Oncotherm Kft., Budaörs) készülékekkel végeztük, amelyek technológiai elve azonos. A betegek kezelése hetente kétszer, fekvő helyzetben, kezelésenként 60 percig tartott. Az első kezelési héten alacsonyabb teljesítményen végeztük a kezeléseket, a készülék teljesítményét 30 perc alatt, 60-ról 100 W-ig fokozatosan növeltük, majd a fennmaradó 30 percben fenntartottunk a 100 W-os teljesítményt. A kezelés második hetétől kezdődően a készülék teljesítményét az első 30 percben 100-ról 150 W-ig emeltük, majd a kezelés befejezéséig tartottuk a 150 W teljesítményt (1. ábra). Amennyiben a beteg a készülék teljesítményének emelési szakaszában panaszt említett, a teljesítményt nem emeltük tovább, és a kezelést



1. ÁBRA. Az EHY-2030 készülékkel végzett kezelés teljesítményének tervezett emelése 150 W-ig. A maximális teljesítmény a beteg egyéni toleranciájának függvényében csökkenthető

a beteg által tolerált legmagasabb teljesítményen folytattuk. Bármilyen panasz, tünet esetén (pl. bőrpír, túlzott hőhatás érzete) a kezelést meg kell szakítani. A jelen vizsgálat során az mEHT-kezelések folyamán nem figyeltünk meg nemkívánatos esemény(ek)e)t.

Klinikai adatok rögzítése

Az Egyetem kórházi informatikai rendszerének (e-MedSolution; Egészséginformatikai Szolgáltató és Fejlesztési Központ, Budapest) felhasználásával rögzítettük a vizsgálatban részt vevő mEHT-kezelés és kontroll PDAC-betegek alapvető onkológiai és kezelési adatait. A betegek kemoterápiás kezelése a hazai, európai és nemzetközi irányelvek szerint történt (6, 7). Rögzítettük továbbá az alkalmazott mEHT-kezelések számát, valamint a tumor diagnózisa és az első mEHT-kezelés között eltelt időt is. A betegek teljes túlélési idejét (OS) a daganat diagnózisától a beteg haláláig vagy az adatgyűjtés befejezéséig (2 fő; 2023. július 31-ig) eltelt időként definiáltuk. A túlélő betegek esetében jobbra cenzorálás történt.

Statisztikai elemzés

Statisztikai elemzéseinkhez az R for Windows version 4.3.1 (R Foundation for Statistical Computing, 2023, Bécs, Ausztria) programcsomagot használtuk. A csoportok összehasonlásait kétmintás Welch-féle t-tesztrel és Fisher-féle egzakt próbával végeztük. A korban és nemben illesztett kontroll személyek kiválasztásához, illetve a további betegpárillesztésekhez úgynevezett „propensity score matching” technikát alkalmaztunk (Matching R csomag, version 4.10-8). A túléléselemzésekhez „egyszerű” és időfüggő együtthatóval kiterjesztett Cox-féle

1. TÁBLÁZAT. A két vizsgálati csoport alaptulajdonságai (átlag ± szórás; esetszám [százalék])

Paraméter	Kontrollcsoport (n = 86)	mEHT-csoport (n = 96)	Korrigált p-érték
Életkor (év)	65,06 ± 9,52	64,78 ± 9,65	1,0000
Nem (férfi : nő)	42 : 44 (48,8% : 51,2%)	48 : 48 (50,0% : 50,0%)	1,0000
Tumor lokációja			
– Fej	63 (73,3%)	55 (57,3%)	
– Test	16 (18,6%)	24 (25,0%)	0,7369
– Farok	7 (8,1%)	17 (17,7%)	
Áttétek (szinkron : metakron)			
– Máj	34 : 16 (39,5% : 18,6%)	39 : 14 (40,6% : 14,6%)	1,0000
– Intraabdominális	17 : 6 (19,8% : 7,0%)	25 : 17 (26,0% : 17,7%)	1,0000
– Tüdő	8 : 8 (9,3% : 9,3%)	7 : 11 (7,3% : 11,5%)	1,0000
– Egyéb	7 : 7 (7,0% : 7,0%)	9 : 6 (9,4% : 6,2%)	1,0000
Aszcitesz	26 (30,2%)	35 (36,5%)	1,0000
Kezelés			
– Gemcitabin	74 (86,0%)	81 (84,4%)	1,0000
– Paklitaxel	30 (34,9%)	37 (38,5%)	1,0000
– FOLFIRINOX	21 (24,4%)	31 (32,3%)	1,0000
– Kapecitabin	9 (10,5%)	20 (20,8%)	0,7544
– Egyéb	23 (26,7%)	30 (31,2%)	1,0000
Az mEHT-kezelés adatai			
– Diagnózis és mEHT között eltelt idő (hónap)	–	4,53 ± 5,42	–
– Az mEHT-kezelések száma (db)	–	32,02 ± 25,05	–

FOLFIRINOX: leukovorin + 5-FU + irinotekán + oxaliplatin; mEHT: modulált elektro-hipertermia

túlélési modelleket alkalmaztunk (survival R csomag, version 3.5-7). Az mEHT-kezelés időben történő hatásosságának elemzéséhez az időfüggő Cox-modelleket ún. lépcsőfüggvényekkel is kibővítettük [18]. A túlélési görbéket a survminer R-csomaggal (version 0.4.9) rajzoltuk meg. Statisztikailag szignifikánsnak tekintettük, ha $p < 0,05$. A többszörös összehasonlítások esetében a p -értékek korrekciója Holm módszerével történt [19]. A folytonos változókat átlag \pm szórással, az előfordulási gyakoriságokat a megfigyelések számával (százalékos arány), a túlélési adatokat pedig hazardráttákkal (HR) és azok 95%-os konfidenciaintervallumaival (95% CI) adtuk meg.

EREDMÉNYEK

Retrospektív megfigyeléses vizsgálatunkba összesen 182, előrehaladott stádiumú PDAC-beteget vontunk be. A 182 betegből 96 fő kapott legalább 4 db mEHT-kezelést. A fennmaradó 86 páciens egy 416 fős, mEHT-kezelést nem kapó kontroll poolból válogattuk ki „propensity score matching” technikával, életkorra és nemre illesztve. A két betegcsoport között nem tudtunk egyik vizsgált klinikai paraméterben sem különbséget igazolni. A két csoport betegének klinikai adatai az 1. táblázatban olvashatók.

Vizsgálatunk során összesen 3080 db mEHT-kezelés történt. Ebből a legkevesebb 4, a legtöbb 119, a kezelések mediánja pedig 24 db volt. Az első mEHT-kezelést a betegek közel 80%-ánál (76 fő) a tumor diagnózisától számított első fél éven belül megkezdtük. A tumor diagnózisa és az első mEHT-kezelés között eltelt idő mediánja 72 nap volt. 12 beteg (12,5%) volt, akiknek a bevonása és első mEHT-kezelése több mint egy évvel a tumor diagnózisát követően történt.

Az optimális mEHT-kezelésszám meghatározása

Irodalmi adatok alapján ismert, hogy a konkomittáns mEHT-kezelés akkor jár a legnagyobb előnnyel, illetve akkor tud a tumorsejt-károsító hatása is a legjobban érvényesülni, ha minél több kezelés történik [8, 10, 12, 13, 15]. E kérdést az alábbi módon vizsgáltuk meg. A 96 és 86 fős kiindulási csoportokból további, párosított alcsoportokat hoztunk létre. 76, 57, 38 és 33 beteg kapott legalább 10, 20, 30, illetve 40 mEHT-kezelést. Majd ezeket felhasználva, 1:1 arányú, korban, nemből és tumorlokációban illesztett mEHT-kontroll betegpárokat alakítottunk ki. A létrehozott csoportok klinikai adatait az 1–4. kiegészítő táblázatokban foglaltuk össze.

Az összes beteg vizsgálatakor nem lehetett szignifikáns eltérést igazolni az mEHT- és kontrollbetegek túlélése között (HR: 0,9432; 95% CI: 0,7028–1,2660; $p = 0,6970$). Hasonlóan, a legalább 10 (HR: 0,8366; 95% CI: 0,6067–1,1540; $p = 0,2770$; 2.a ábra) vagy 20 (HR: 0,7437; 95% CI: 0,5127–1,0790; $p = 0,1190$; 2.b ábra) mEHT-kezelésen átesett alkohorszoknál sem lehetett szignifikáns eltérést igazolni. Azonban fontos kiemelni, hogy a medián túlélés mind a 10, mind pedig a 20 mEHT-kezelésen átesett betegcsoportban magasabb volt. Számszerűen 3 és 6 hónappal volt hosszabb (2.a és 2.b ábra).

Ezzel szemben azoknak a betegeknek a túlélése, akik legalább 30 (HR: 0,5011; 95% CI: 0,3129–0,8027; $p = 0,0041$; 2.c ábra) vagy 40 (HR: 0,5048; 95% CI: 0,3035–0,8397; $p = 0,0085$; 2.d ábra) mEHT-kezelésben részesültek, szignifikánsan hosszabb volt a kontrollcsoportéhoz képest.

Az előbbiekhöz hasonló eredményt kaptunk abban az esetben is, ha multivariáns túlélési modellekkel vizsgáltuk az mEHT túlélésre gyakorolt hatását. Míg az összes betegnél, és a legalább 10, illetve 20 mEHT-kezelésű alkohorszok esetében egyedül a különböző áttétek túlélést rontó, és az egyes kemoterápiák rizikócsökkentő hatását lehetett igazolni, addig a legalább 30 (HR: 0,4016; 0,209–0,7692; $p = 0,0059$), illetve 40 (HR: 0,3697; 0,1849–0,7393; $p = 0,0049$) mEHT-kezelésen átesett betegeknél az mEHT-kezelés is szignifikánsan javította a betegek túlélését. Az életkor, a nem, a tumorlokáció és a hasi folyadék egyik modellben sem befolyásolta szignifikánsan a betegek túlélését (2. táblázat).

Mikor érdemes bevezetni az mEHT-kezelést?

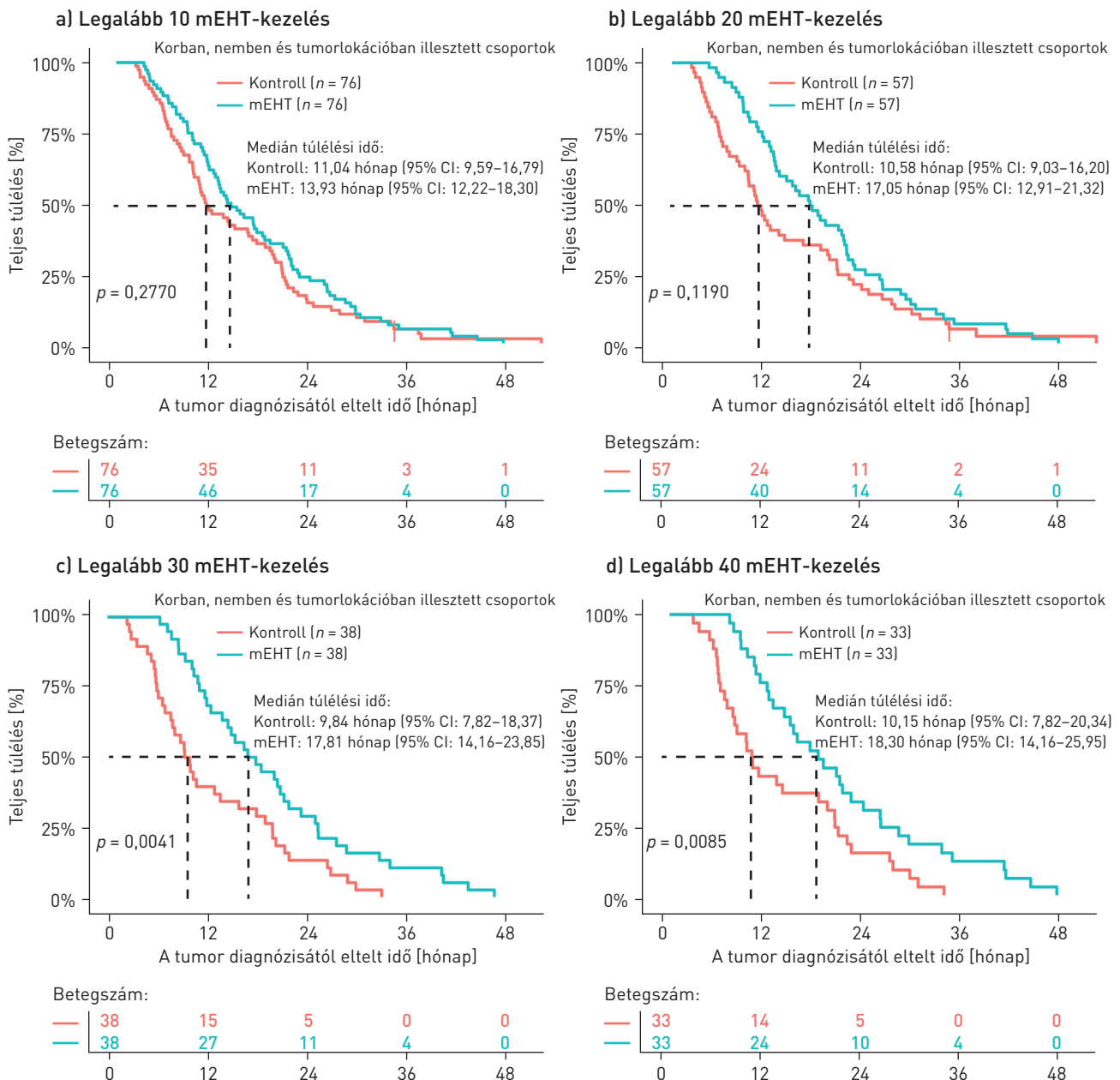
Kutatásunk további kérdése volt, hogy mikor érdemes bevezetni az mEHT-kezelést a PDAC-betegek terápiája során? E kérdés megválaszolására egy időfüggő együttthatóval és lépcsőfüggvénnyel kiterjesztett Cox-féle regressziós modellt alkalmaztunk. Ezzel a túlélési modellel lehetőségünk volt annak modellezésére, hogy az obszervációs időt több részre osztva kiderítsük, melyik időszakokban van szignifikáns hatása az mEHT-kezelésnek, illetve a kezelések számát is figyelembe véve. A túlélési modell eredménye (3. táblázat) alapján az mEHT-kezelés bevezetése PDAC-ben az első egy évben (0–6 hónap: $p = 0,0056$; 6–12 hónap: $p = 0,0031$) jár a legnagyobb előnnyel. Megjegyzendő, hogy habár a jelen vizsgálatban csupán a betegek kb. 20%-ánál lett az mEHT-kezelés a diagnózisától számított több mint egy évvel később inicializálva, a túlélési modell eredménye alapján hasonló tendencia volt megfigyelhető ezeknél a betegeknél is ($p = 0,0788$). A kezelések számában ugyanezt a tendenciát tudtuk igazolni. Minél korábban sikerül nagyobb számú mEHT-kezelést beütemezni a diagnózist követő első évben, annál hosszabb lesz a betegek várható élettartama (0–6 hónap: $p = 0,0007$; 6–12 hónap: $p = 0,0037$; 3. táblázat).

MEGBESZÉLÉS

Az előrehaladott PDAC kezelésére a mai napig is csupán korlátozott lehetőségek állnak rendelkezésre. A jelenleg is elérhető szisztémás onkológiai terápiák hatékonyságának növekedése ellenére a betegek életkilátásai továbbra is rosszak, a várható medián élettartam fél év körüli [1, 6]. Az elmúlt évtizedekben számos módszerrel dolgoztak, amely elősegítheti a betegek hosszabb túlélését, vagy a kezelések melletti jobb közérzetet, életminőséget teremt. Az egyik ilyen a lokálisan alkalmazott onkológiai hipertermia, mely a tumor és annak környezete mesterséges melegítésével próbálja felvenni a harcot a daganatokkal [8, 9]. A hipertermiás kezelések egyik legújabb típusa az mEHT [12]. Az mEHT és

a pankreáztumorok közötti összefüggéseket eddig csupán pár munkacsoport vizsgálta. A korábbi tanulmányok arra a következtetésre jutottak, hogy a hagyományos kemoterápia kiegészítéseként alkalmazott konkomittáns mEHT mellett a pankreásdaganatos betegek progressziómentes és általános túlélése javul, továbbá jobb betegségválasz érhető el (13–16, 20). Egy kínai tanulmány eredményei alapján az

mEHT és a hagyományos kínai gyógynövény-terápia kombinált alkalmazása metasztatikus PDAC-ben az ascitesz jobb felszívódásával, a kezelésre adott válasz és az életminőség javulásával járt együtt, szemben a hagyományos kemoterápiával és rendszeres perkután drenázzsal (20). Dani (16) és saját munkacsoportunk (15) korábbi eredményei alapján az mEHT-vel kezelt metasztatikus PDAC-s betegek szignifi-



2. ÁBRA. A modulált elektro-hipertermia- (mEHT-) kezelések száma alapján létrehozott vizsgálati kohorszok túlélésének összehasonlításai a korban, nemben és tumorlokációban illesztett kontroll betegpárokéval. Míg a legalább 10 (a) és 20 (b) mEHT-kezelésen átesett betegek túlélése nem különbözik szignifikánsan a kontrollokétól, addig a legalább 30 (c) és 40 (d) mEHT-kezelésen átesett betegek várható túlélése szignifikánsan hosszabb. A várható medián túlélés minden esetben az mEHT-csoportban volt hosszabb. A legalább 30 és 40 kezelésen átesett beteg esetében közel kétszer olyan hosszú volt, mint a kontrolloknál (10 vs. 18 hónap)

2. TÁBLÁZAT. Multivariáns Cox-regressziós túlélési modellek *p*-értékei

Paraméter	Kontroll vs. mEHT ≥ 4	Kontroll vs. mEHT ≥ 10	Kontroll vs. mEHT ≥ 20	Kontroll vs. mEHT ≥ 30	Kontroll vs. mEHT ≥ 40
Kezelés: kontroll (ref.) vs. mEHT	0,7777	0,8435	0,4530	0,0059	0,0049
Életkor (év)	0,0900	0,3324	0,1138	0,4652	0,3550
Nem: férfi (ref.) vs. nő	0,8376	0,2340	0,8612	0,9856	0,6775
Tumor lokációja					
– Fej (ref.) vs. test	0,8394	0,2801	0,4463	0,2899	0,2150
– Fej (ref.) vs. farok	0,4529	0,4777	0,1646	0,5517	0,2233
– Farok (ref.) vs. test	0,7333	0,1438	0,0959	0,1682	0,0608
Májáttét					
– Nincs (ref.) vs. szinkron	< 0,0001	0,0046	0,0285	0,0043	0,0008
– Nincs (ref.) vs. metakron	0,1469	0,7917	0,7113	0,5259	0,7651
– Szinkron (ref.) vs. metakron	0,0480	0,0670	0,2178	0,2040	0,0233
Intraabdominális áttét					
– Nincs (ref.) vs. szinkron	0,0214	0,0509	0,1160	0,6534	0,4342
– Nincs (ref.) vs. metakron	0,4324	0,3812	0,1999	0,2145	0,0557
– Szinkron (ref.) vs. metakron	0,2594	0,3761	0,8877	0,5452	0,3584
Tüdőáttét					
– Nincs (ref.) vs. szinkron	0,0414	0,6522	0,6934	0,0554	0,1262
– Nincs (ref.) vs. metakron	0,2633	0,3876	0,4249	0,5180	0,5970
– Szinkron (ref.) vs. metakron	0,3708	0,8589	0,4295	0,0495	0,0972
Egyéb áttét					
– Nincs (ref.) vs. szinkron	0,0352	0,4551	0,2795	0,2534	0,1650
– Nincs (ref.) vs. metakron	0,0690	0,2013	0,3160	0,5574	0,2214
– Szinkron (ref.) vs. metakron	0,8180	0,7699	0,8391	0,1782	0,0558
Aszcitesz: nincs (ref.) vs. van	0,9010	0,6859	0,4803	0,7475	0,6552
Kezelés					
– Gemcitabin: nincs (ref.) vs. van	0,0313	0,0083	0,0495	0,0612	0,0366
– Paklitaxel: nincs (ref.) vs. van	0,0596	0,0838	0,0209	0,0012	0,0014
– FOLFIRINOX: nincs (ref.) vs. van	0,0106	0,0374	0,0076	0,0312	0,0292
– Kapecitabin: nincs (ref.) vs. van	0,0016	0,0121	0,0069	0,0981	0,0303
– Egyéb: nincs (ref.) vs. van	0,0115	0,0131	0,0068	0,0049	0,0166

FOLFIRINOX: leukovorin + 5-FU + irinotekán + oxaliplatin; mEHT: modulált elektro-hipertermia

kánsan lassabb progresszióképződést mutatnak, a legjobb terápiás válasz azoknál a betegeknél érhető el, ahol nincs ascitesz.

Az mEHT-kezelések számával és az optimális terápiába illesztéssel kapcsolatos eddigi eredmények rendkívül hiányosak. Vizsgálatunkban ezért ezekre a kérdésekre kerestünk választ. Egy korábbi magyar vizsgálat eredménye alapján eddig az volt feltételezhető, hogy nincs összefüggés a kezeléseik száma és a betegek túlélése között (16). Ezzel szemben a jelen vizsgálatban sikerült ennek az ellentétét bebizonyítani. Amennyiben az előrehaladott stádiumú PDAC-betegek legalább 30 mEHT-kezelésen átesnek, a várható medián túlélés közel kétszeresére, 10-ről 18 hónapra növekedett. Megjegyzendő, hogy habár az alacsonyabb mEHT-kezelésszámok

esetében nem tudunk szignifikáns eltérést igazolni a két kezelési csoport között, de már a kevesebb mEHT-kezelésen átesett betegeknél is tendenciózusan hosszabb túlélések voltak megfigyelhetők. Legalább 10 mEHT-kezelést követően 3 hónappal, míg 20 mEHT-kezelést követően 6 hónappal hosszabb medián túlélés volt megfigyelhető. A jelen és Dani vizsgálatának (16) eredményei közötti különbségek hátterében feltehetően a szignifikánsan magasabb mEHT-kezelésszám állhat. Míg a mi vizsgálatunkban a kezeléseik számának mediánja 24 volt, addig a Dani-féle vizsgálatban részt vevő mindkét centrumban ugyanez 6 kezelés volt (16).

Az előzőhöz hasonlóan szintén nem állt rendelkezésre korábban információ, hogy mikor érdemes bevezetni az mEHT-terápiát a PDAC-betegek onkológiai kezelésébe. Fio-

3. TÁBLÁZAT. Longitudinális együtthatókat is tartalmazó túlélési modell eredménye, amelynek segítségével a következő kérdésekre kerestük a választ: 1. A tumor diagnózisát követően milyen hatása van a túlélésre a modulált elektro-hipertermia- (mEHT-) kezelésnek, ha a diagnózishoz képest eltérő időpontokban inicializálják? 2. Mekkora rizikócsökkentéssel lehet számolni azoknál a pácienseknél, akiknél több mEHT-kezelés volt kivitelezhető?

Paraméter	HR	95% CI	p-érték
Az mEHT-kezelés bevezetése a tumor diagnózisát követően a(z)			
– első 6 hónapban (hónap)	0,5382	0,3472–0,8341	0,0056
– 6–12. hónap között (hónap)	0,7861	0,6700–0,9222	0,0031
– 12. hónapot követően (hónap)	0,9624	0,9222–1,0044	0,0788
Az mEHT-kezelések számának mekkora hatása van a túlélésre, ha a diagnózist követő			
– első 6 hónapban kezdtük meg (db)	0,9094	0,8611–0,9604	0,0007
– a 6–12. hónapban kezdtük meg (db)	0,9741	0,9569–0,9915	0,0037
– a 12. hónapot követően kezdtük meg (db)	0,9997	0,9883–1,0113	0,9652

HR: hazárdráta; CI: konfidenciaintervallum

rentini és munkacsoportja [13] az eredményeik alapján már korábban is felvetették, hogy a diagnózistól az első mEHT-kezelésig eltelt idő és az első mEHT-kezeléstől és/vagy diagnózistól számított túlélési idő között szoros összefüggés lehet. E kérdés alaposabb vizsgálata volt kutatásunk másik fontos kérdése. Eredményeink alapján az előrehaladott stádiumú PDAC-betegek kezelésében az mEHT akkor jár a legnagyobb haszonnal, ha a diagnózistól számított első évben vezetik be. A korábbi halálozás rizikójának csökkentése a túlélési modellünk alapján az első 6 hónapban a legnagyobb, de a 6–12. hónapban történő mEHT-inicializáció is szignifikánsan javítja a betegek túlélését. A diagnózist követően több mint 12 hónappal történt első mEHT-kezelések esetén csak tendenciózus (statisztikailag marginális) eredményt tudunk bemutatni. Megjegyzendő, hogy a diagnózishoz képest egy évvel később megkezdett mEHT-kezelések száma a vizsgált kohorsz mindössze 20%-ában fordult csak elő.

Az elmúlt években több kohorsz konkomittáns terápiáját kíséreltük meg, legnagyobb esetszámban PDAC-pácienseket kezelve. Hasonló elven működő elektromágneses eljárások klinikai vizsgálata PDAC-ben, első vonalú (nab-paklitaxel és gemcitabin kombinációs) kezelésként folyamatban van hazánkban is: az ún. tumor treating fields technológiával (TTF; Novocure, Root, Svájc). A TTF számos daganatban bizonyítottan eredményes volt, és finanszírozást nyert pl. Németországban is (kifejezetten javasolt: glioblasztómában) [22]. Az mEHT-keze-

lések a TTF-fel ekvivalensnek bizonyultak [23], és számos más tumortípusban és stádiumban hatásosak lehetnek [24]. Emlőtumoros betegek terápiája során látott eredményeink alapján nem szponzorált, prospektív, randomizált klinikai vizsgálatot (NeoHTerMa; ClinicalTrials.gov azonosító: NCT05889390) indítottunk neoadjuváns sémában HER2-negatív (luminális B és tripla-negatív) emlődaganatos betegeknek, ennek eredményeiről a későbbiekben kívánunk beszámolni.

Vizsgálatunk eredményeit összefoglalva, az inoperábilis és/vagy előrehaladott stádiumú PDAC-betegek terápiájában az mEHT-kezelés minél korábbi bevezetése javasolható. Jelen vizsgálatunkban a betegek heti kétszeri mEHT-kezelésben részesültek, azonban más tumorokban nyert újabb eredmények alapján [21] a kezelésszám heti 3-ra emelése nagy valószínűséggel még tovább fokozhatja a kezelés hatékonyságát. Ennek a kérdésnek a tisztázásához azonban további, lehetőség szerint randomizált klinikai vizsgálatok szükségesek.

Vizsgálatunk limitáló tényezői a viszonylag alacsony esetszám, a betegcsoport heterogenitása, a retrospektív elrendezés és a randomizáció hiánya. Utóbbit a „propensity score matching” technikával történt betegpár-kiválasztás valamennyire kompenzálta. A retrospektív elrendezés befolyásolta, hogy az esetleg felmerülő kérdéseket, az egyéb klinikai paraméterek hatásait jelen tanulmányunkban tovább tudjuk elemezni.

IRODALOM

- Mizrahi JD, Surana R, Valle JW, Shroff RT. Pancreatic cancer. Lancet 395:2008–2020, 2020
- Chin V, Nagrial A, Sjoquist K, et al. Chemotherapy and radiotherapy for advanced pancreatic cancer. Cochrane Database Syst Rev 3:CD011044, 2018
- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. CA Cancer J Clin 70:7–30, 2020

- Weniger M, Honselmann KC, Liss AS. The extracellular matrix and pancreatic cancer: a complex relationship. Cancers (Basel) 10:316, 2018
- Fan JQ, Wang MF, Chen HL, et al. Current advances and outlooks in immunotherapy for pancreatic ductal adenocarcinoma. Mol Cancer 19:32, 2020
- Ducreux M, Cuhna AS, Caramella C, et al. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 26(Suppl 5):v56–68, 2015

7. Szmla R, Farkas G, Hegyi P, et al. Pancreasrák. A Magyar Hasnyálmirigy Munkacsoport bizonyítékon alapuló kezelési irányelvei. *Orv Hetil* 156:326–339, 2015
8. Herold Z, Szasz AM, Dank M. Evidence based tools to improve efficiency of currently administered oncotherapies for tumors of the hepatopancreatobiliary system. *World J Gastrointest Oncol* 13:1109–1120, 2021
9. Chichet A, Skowronek J, Kubaszewska M, Kanikowski M. Hyperthermia – description of a method and a review of clinical applications. *Rep Pract Oncol Radiother* 12:267–275, 2007
10. Krenacs T, Meggyeshazi N, Forika G, et al. Modulated electro-hyperthermia-induced tumor damage mechanisms revealed in cancer models. *Int J Mol Sci* 21:6270, 2020
11. Alshaibi HF, Al-Shehri B, Hassan B, et al. Modulated electrohyperthermia: a new hope for cancer patients. *Biomed Res Int* 2020:8814878, 2020
12. Szasz AM, Minnaar CA, Szentmártoni G, et al. Review of the clinical evidences of modulated electro-hyperthermia (mEHT) method: an update for the practicing oncologist. *Front Oncol* 9:1012, 2019
13. Fiorentini G, Sarti D, Casadei V, et al. Modulated electro-hyperthermia as palliative treatment for pancreatic cancer: a retrospective observational study on 106 patients. *Integr Cancer Ther* 18:1534735419878505, 2019
14. Fiorentini G, Sarti D, Ranieri G, et al. Modulated electro-hyperthermia in stage III and IV pancreatic cancer: Results of an observational study on 158 patients. *World J Clin Oncol* 12:1064–1071, 2021
15. Petenyi FG, Garay T, Muhl D, et al. Modulated electro-hyperthermic (mEHT) treatment in the therapy of inoperable pancreatic cancer patients – a single-center case-control study. *Diseases* 9:81, 2021
16. Dani A, Varkonyi A, Magyar T, et al. Clinical study for advanced pancreas cancer treated by oncothermia. *Oncothermia J* 6:11–25, 2012
17. Volovat C, Volovat S, Scripcaru V, Miron L. Second-line chemotherapy with gemcitabine and oxaliplatin in combination with loco-regional hyperthermia (EHY-2000) in patients with refractory metastatic pancreatic cancer – preliminary results of a prospective trial. *Romanian Rep Physics* 66:166–174, 2014
18. Therneau T, Crowson C, Atkinson E. Using time dependent covariates and time dependent coefficients in the Cox model. <https://cran.r-project.org/web/packages/survival/vignettes/timedep.pdf>, 2023
19. Holm S. A simple sequentially rejective multiple test procedure. *Scand J Stat* 6:65–70, 1979
20. Pang CLK, Zhang X, Wang Z, et al. Local modulated electro-hyperthermia in combination with traditional Chinese medicine vs. intraperitoneal chemoinfusion for the treatment of peritoneal carcinomatosis with malignant ascites: A phase II randomized trial. *Mol Clin Oncol* 6:723–732, 2017
21. Wismeth C, Dudel C, Pascher C, et al. Transcranial electro-hyperthermia combined with alkylating chemotherapy in patients with relapsed high-grade gliomas: phase I clinical results. *J Neurooncol* 98:395–405, 2010
22. Stupp R, Taillibert S, Kanner A, et al. Effect of tumor-treating fields plus maintenance temozolomide vs maintenance temozolomide alone on survival in patients with glioblastoma: a randomized clinical trial. *JAMA* 318:2306–2316, 2017
23. Szasz AM, Arrojo Alvarez EE, et al. Meta-analysis of modulated electro-hyperthermia and tumor treating fields in the treatment of glioblastomas. *Cancers* 15:880, 2023
24. Szasz AM, Szentmártoni G, Garay T, et al. Breast cancer series treated with modulated electro-hyperthermia (mEHT) – a single centre experience (Chapter 5). In: *Challenges and Solutions of Oncological Hyperthermia*, Ed. Szasz A, Cambridge Scholars Publishing 105, 2020