

# Luncheon Agenda

## Chairpersons:

### Professor András Szasz

St. Istvan University, Hungary  
Faculty of Information Technology, Pazmany Catholic University, Budapest  
Visiting Professor, Chiba University, Japan

### Dr. Yasunori Akutsu, Lecturer, Md, PhD,

Graduate School of Medicine, Chiba University, Japan

## I. Prof. András Szász

---

(サース・アンドラーシュ) 聖イシュトヴァーン大学

### “Oncothermia in Clinical Practice”

世界におけるオンコサーミア臨床診療・研究の紹介

## II. Dr. Yasunori Akutsu

---

(阿久津 泰典) 千葉大学大学院医学研究院先端応用外科

### “A Phase I / II Study of EHY-2000 Oncothermia Therapy for Advanced Esophageal Cancer”

高度進行食道がんに対する新規温熱療器 EHY-2000 の第 I/II 相試験

## III. Dr. Thanasitthichai Somchai

---

(ソムチャイ・タナシティチャイ) タイ国立がん研究所

M.D., F.R.C.S. (Thailand), Assistant Director of Research & Special Activities Division,  
National Cancer Institute of Thailand

### Preliminary Report of the Prospective Randomized Controlled Trials: Evaluating a new Modality of Locally Advanced Breast cancers Treatment and Advanced Stage Hepatocellular carcinoma (HCC) by Loco-Regional Hyperthermia

乳がんおよび肝細胞がんのランダム化臨床試験の第一次報告

## IV. Dr. Joonhee Kim

---

(キム・ジョーニィ) 韓国オンコサーミア研究グループ

Vice President, Korean Oncothermia Study Group  
Medical Oncologist, Department of Oncology, S-Jungang Hospital, Jeju, Korea

### “Current Status of Oncothermia Therapy in Korea”

韓国におけるオンコサーミア治療の現状

## **Oncothermia in Clinical Practice**

András Szász, Professor, PhD

**Background:** Oncothermia clinical applications have been started in the 1990s in Germany. It is a German medical method based on a Hungarian invention which reached the approval in the European Union in 1998, and is still rapidly spreading all over the world. Oncothermia is nowadays present in 30+ countries, and 100,000+ treatments are provided per year. Together with the 'classical' EHY2000 loco-regional device, the intraluminal EHY1000 and the multi-local EHY3000 series are popular. The devices are complemented by laboratory devices for in-vitro and in-vivo research, as well as with numerous accessories helping the oncothermia applications in practice.

Oncotherm as company has three branches: in Germany, in Hungary and in the USA. The R&D work and production is executed in several countries.

**Method:** Oncothermia is theoretically a well-based [1], [2], and treatment modality is fortified by 7 patents. Numerous publications (400) and running clinical trials (25) show its forceful present in the oncological field. The number of research projects in various universities of the international Oncothermia community is 23. The number of the finished clinical studies (mainly retrospective, Phase I and Phase II) is over 60, originated from 5 countries and involving more than 3,700 patients.

**Discussion:** Our aim is to show the clinical case-reports, the systemic studies and the solution of the medical challenges by Oncothermia. Based on the actual research results, Oncothermia goes further on the way of the non-artificial nano-heating technology (membrane rafts are selected, [3]) and using the very promising laboratory and preliminary clinical results Oncotherm points the tumor-vaccination by inducing immune effects with the method, [4].

**Conclusion:** Oncothermia is a feasible and reliable method in oncology, hoping it will step into the position of the fourth column of the oncological gold standards.

### **References**

- [1] Szasz A, et al. (2010) Oncothermia: Principles and Practices, Springer, Heidelberg
- [2] Szasz A. (2013) Challenges and solutions in oncological hyperthermia, *Thermal Med*, 29(1):1-23
- [3] Szasz A. (2013) Electromagnetic effects in nanoscale range in book *Cellular response to physical stress and therapeutic application*, ed. Shimizu T, Kondo T, chapter 4, pp. 55-81, Nova Science Publisher
- [4] Andocs G, Szasz A, Szasz O, Iluri N. (2013) Tumor-vaccination, patent application Nr. PCT/EP2013/067653

## オンコサーミア臨床研究

サース・アンドラーシュ

**歴史的背景：**オンコサーミアの臨床応用は 1990 年代にドイツで開始された。ハンガリーの発明にもとづいてドイツで医療機器の認可を申請し、1998 年に EU の認可を取得し、現在にいたるまで急速に世界に普及している。現在、オンコサーミア理論にもとづく機器は世界 30 カ国を超える国で利用され、年間に 10 万人を超える患者が治療を受けている。EHY-2000 と命名された局所がん治療器が一番普及している機器であるが、EHY-1000 と命名された前立腺治療器や EHY-3000 や命名されたマルチ局所治療器によるオンコサーミア治療も行われている。これらの治療器は *in-vitro* や *in-vivo* のオンコサーミア実験器による研究によって絶えず検証を受けており、そのほかの補助機器がオンコサーミアの臨床応用を支えている。オンコサーミア機器を販売する会社がオンコターム社であり、ドイツ、ハンガリー、アメリカに拠点をもっている。また、オンコサーミアの研究開発は機器が導入されている国々で行われており、市場の広がりに応じて製造態勢の分散が進行している。

**手 法：**オンコサーミアは理論的に強固に裏付けられたもので（参考文献[1]、[2]）、その治療法は 7 つの特許によって保護されている。数多くの出発物（およそ 400）や現在進行中の臨床研究（25 件）は腫瘍治療の分野で一定のプレゼンスを占めている。国際的なオンコサーミア研究にもとづいて、現在 23 の大学で臨床研究が行われている。すでに終了した臨床研究は、主として第 I 相、第 II 相試験であるが、5 カ国 60 例 3700 名を超える患者を対象としている。

**議論の概要：**ここでは臨床研究を報告し、現在および将来に向かって進められているオンコサーミアをめぐる体系的な研究およびオンコサーミアによる解決法を提示したい。オンコサーミアが細胞膜ラフトを刺激する（参考文献[3]）ナノ加熱技術であることを、実際の臨床研究や実験研究にもとづいて明らかにしたい。また、オンコサーミアが免疫効果を誘発することによるワクチンとなることも明らかにしたい（参考文献[4]）。

**結 論：**オンコサーミアは腫瘍学において効果のある信頼できる治療法であり、これが標準治療の第 4 の方法として認知されるように発展させたい。

## Recovering to the Path to Complexity

Disease is loss of complexity!!  
Comprehension of complexity of human body is needed.

## The True Problem, Object and Task in Oncology

The true problem

Cancer is loss of dynamic **cellular collectivity**.  
That is loss of **systemic self-organized order**.

The object of treatment

Not the tumor itself, but the **PATIENT with tumor!**

Our task

Activate and reestablish **the self-organized homeostasis**

Old Paradigm	New Paradigm
forces to pursue <b>absolute degree</b> of temperature of <b>tumor as a whole</b>	should produce <b>gradient</b> of temperature between outside and inside of membrane of <b>tumor cell</b>
aims <b>necrosis</b> killing the tumor. Minor apoptosis happens through internal signal-path (mitochondria)	should aim <b>apoptosis</b> killing the malignant cells. Major apoptosis happens through external (membrane) signal path
<b>breaks</b> the intercellular junctions	<b>should reestablish</b> the intercellular junctions
<b>intervenes</b> in homeostatic control	<b>should support</b> homeostatic control
<b>blocks</b> immune cells by excess heat-energy	should activate immune cells <b>for immunogenic</b> cell-death
has <b>high risk</b> by excess heat-energy	should have <b>low risk</b> by controlling energy dose

**複合的理解への回帰**  
 複合性の欠陥が疾病を惹き起す  
 人体の複合的理解が不可欠である

**腫瘍学における真の問題、目標、課題**

**真の問題**

がんは細胞の動的統合性の欠如であり、  
 自己組織化のシステムの秩序的な欠如である

**治療の目的**

対象はがんという異物ではなく、腫瘍を抱える患者である

**課題**

自己組織的ホメオスタシスの活性化・再生である

**ハイパーサーミアのパラダイム転換**

古いパラダイム	新しいパラダイム
腫瘍組織全体の絶対温度を達成しようとする	腫瘍細胞の細胞膜の内外温度勾配の生成を目標とすべき
腫瘍組織のネクロシスを目標とする。その際に部分的に生じるアポトーシスは、ミトコンドリアで生じる	悪性細胞のアポトーシスを目標とすべき。その際に生じるアポトーシスは細胞膜の外部信号経路で生じる
細胞結合を破壊する	細胞結合を再生するものでなければならない
ホメオスタシス制御への介入	ホメオスタシス制御を支えるものであるべき
過剰な熱エネルギーが免疫細胞をブロック	免疫細胞を活性化させ、免疫的細胞死を惹起すべき
過剰な熱エネルギーが副作用リスクを高める	エネルギー総量制御で副作用リスクを低くすべき

この新しいパラダイムにもとづくハイパーサーミアこそが、腫瘍治療におけるハイパーサーミアであるべきで、われわれはそれを「オンコサーミア」と名づける。

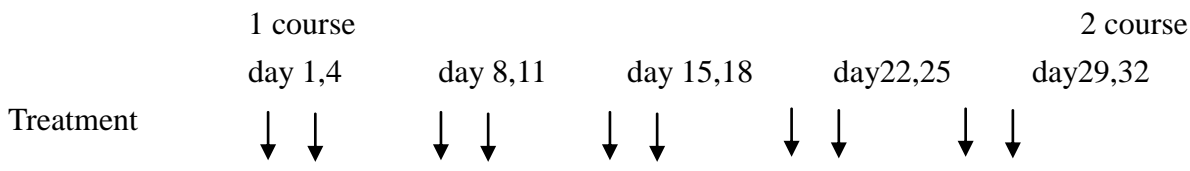
## A Phase I/II Study of EHY-2000 Oncothermia Therapy for Advanced Esophageal Cancer

Yasunori Akutsu, M.D., Ph.D.

**Purpose:** Recently a novel hyperthermia, which is called “Oncothermia” has been developed. Oncothermia has some special characteristics, for example, energy can be accumulated to the tumor, and therefore, tumor-specific heating is possible. For this reason, Oncothermia can be a candidate for the next generation of hyperthermia. In Japan, we installed the first Oncothermia, EHY-2000, for human cancer patients in Chiba University and have been conducting a phase I/II study of EHY-2000 for advanced esophageal cancer. Herein we report the current status of our clinical study.

**Patients:** Eligible criteria are as follows; a recurrent or unresectable esophageal squamous cell carcinoma which have some measurable lesion according to RECIST. Age should be over 20 years old and less than 80 years, irrespective of gender. Patients who have a history of hyperthermia therapy were excluded.

**Treatment procedure:** One hour of 150 watts of irradiation is performed two times a week, and one course consists of consecutive 4 weeks.



**Endpoints:** Primary endpoint : Phase I: Evaluation of safety and adverse reactions. Phase II : Immune response and anti-tumor effects. Secondary endpoints: Phase I : QOL、 Phase II : QOL, OS, PFS

**Current status of the trial:** 7 patients have been enrolled so far. No severe adverse events are observed and patients can comfortably undergo the treatment with good QOL.

## 高度進行食道がんに対する新規温熱療器 EHY-2000 の第 I/II 相試験

阿久津 泰典

**目的：**近年、「オンコサーミア」と呼ばれるハイパーサーミアの新しい手法が開発された。オンコサーミアはいくつか特徴的な特質を備えており、とくに熱エネルギーを腫瘍に集中させる機能を備え、腫瘍組織を集中的に加熱することが可能になっている。この理由から、オンコサーミアは次世代のハイパーサーミアの候補になり得るものである。日本では千葉大学が最初にオンコサーミア治療器である EHY-2000 を設置し、高度進行食道癌にたいする第 I/II 相の研究をおこなっている。

**対象患者：**適格基準は再発ないし切除不能な食道扁平細胞がんで、RECIST にもとづく測定可能な病変をもつ者。年齢は 20 歳以上 80 歳未満とし、性別は問わない。すでにハイパーサーミア治療を受けた履歴のある患者は除外する。

**治療プロトコール：**最大出力 150W の照射 1 時間を週に 2 回おこない、1 コースは連続的な 4 週の治療期間とする。

	1 course				2 course	
	day 1,4	day 8,11	day 15,18	day 22,25	day 29,32	
Treatment	↓ ↓	↓ ↓	↓ ↓	↓ ↓	↓ ↓	

---

**エンドポイント：**主要なエンドポイント：第 I 相試験では、安全性と有害反応の評価。第 II 相試験では、免疫反応と抗腫瘍効果。

二次的なエンドポイント：第 I 相試験では、QOL。第 II 相試験では、QOL、OS、PFS。

**試験の現状：**7 患者が登録されており、重い有害事項は観察されず、良好な QOL を保ったまま治療が行われている。

# **Preliminary Report of the Prospective Randomized Controlled Trials : Evaluating New Modality of Locally Advanced Breast cancers Treatment and Advanced Stage Hepatocellular carcinoma (HCC) by Loco-Regional Hyperthermia.**

Somchai Thanasitthichai, M.D. FRCST

Department of Surgery, National Cancer Institute of Thailand

## **1. Concurrent Neo-adjuvant Chemotherapy and Loco-Regional Hyperthermia: the New Modality of Locally Advanced Breast Cancer Treatment**

**Introduction:** Locally advanced breast cancer (LABC) usually has poor prognosis. Neo-adjuvant chemotherapy (NAC) was proved to increase chance of long-term survival especially in cases that achieved complete pathological response (cPR). Acidosis and low oxygen content could cause cancer cells arrested and increase their aggressiveness. Therefore larger tumor would be more difficult to obtain cPR due to higher chemo-resistant clone probability. However, these hypoxic cells were also vulnerable to oxidative stress especially when their microenvironment temperature increased. We hypothesized that combination of NAC and local hyperthermia would be synergized and enhance the treatment outcome of LABC.

**Method:** To evaluate the effectiveness of this hypothesis, we conducted a randomized controlled trial to compare cPR rate between conventional NAC and NAC plus local hyperthermia (HT+NAC) in 30 cases of LABC treatment during December 2012-August 2014 at National Cancer Institute of Thailand.

**Result:** Up to date (15 Aug 2014), 27 of 30 pathological specimens (15 of NAC and 12 of HT+NAC) have been completely evaluated. With HT+NAC, there was 25% (3/12) cPR of primary tumor. 16.6% (2 of 12) achieved cPR both primary tumor and ALN. 16.6% (2/12) was nearly cPR of primary tumor. While there was no cPR and 6.6% (1/15) was nearly cPR of primary tumor in conventional NAC.

**Conclusion:** Our preliminary data showed that hyperthermia likely potentiated the pre-operative chemotherapy effectiveness in LABC. However the long-term outcome benefits in term of local recurrence and overall survival rate need further evaluated.



# 乳がんおよび肝細胞がんのランダム化臨床試験の第一次報告

ソムチャイ・タナシティチャイ  
タイ国立がん研究所

## 1. 乳がんのランダム化臨床試験の第一次報告

**出発点:** 局所進行性乳癌 (LABC) 通常は予後不良を伴う。ネオアジュバント化学療法 (NAC) は、完全な完全寛解 (CPR) を達成した場合においてのみ、長期生存の可能性を高めることが証明されている。アシドーシスと低酸素含有量が癌細胞を停止させ、その攻撃性を増進する。したがって、より大きな腫瘍は、より高い化学耐性をもつクローンの確率が高まるために、完全寛解を得ることがより困難になる。しかしながら、これらの低酸素細胞はまた、酸化ストレス、とくにそれらの微小環境温度の上昇に対して脆弱である。私たちは、NAC と局所温熱療法を組み合わせることによって、LABC の治療成績を向上させることができると仮説を立てた。

**方 法:** この仮説の有効性を評価するために、私たちはタイの国立がん研究所で 2012 年 12 月から 2014 年 8 月の期間、LABC30 症例について、従来の NAC と「NAC+HT (局所ハイパーサーミア)」との間の CPR 率を比較する、無作為化比較試験を実施した。

**試験結果:** 今日まで (2014 年 8 月 15 日)、30 の病理標本のうち、27 症例 (NAC のみの 15 症例と「NAC+HT の 12 症例) が完全に評価された。HT+ NAC のケースでは、12 症例の内 3 症例 (25%) で原発腫瘍の CPR が達成された。さらに、2 症例 (16.6%) で原発腫瘍と ALN の双方で CPR が達成された。同じく、2 症例 (16.6%) で原発腫瘍の CPR に近い結果が得られた。これにたいして、NAC のみのケースでは、CPR の結果はなく、1 症例 (6.6%) で原発腫瘍に CPR に近い結果が得られた。

**結 論:** 我々の第一次データは、局所ハイパーサーミアが LABC の術前化学療法の効果を高める可能性を明らかにしている。しかしながら、局所再発や全生存率の長期の結果を確認するためには、さらなる評価を必要とする。

## **2. Effectiveness of Advanced Stage Hepatocellular Carcinoma Treatment by Loco-Regional Hyperthermia.**

**Background:** Hepatocellular carcinoma (HCC) was one of the leading causes of cancer death in Thailand and Asia. In respective cases, surgery might offer the long term survival probability. Unfortunately, only 10-15% of HCC were operable. The palliative treatment of advanced stage HCC depended on TACE or local ablation. As the underlying condition of liver cirrhosis and the natural history of HCC, there were a lot of cases that TACE could not be performed such as, infiltrative lesions, large tumor, multiple masse, concurrent with portal vein thrombosis, insufficient liver remnant or co-morbidity. The management of this group of patients usually was supportive care (SC). The average survival time was only few months. The major cause of death of HCC came from local expansion induced complications (portal, hepatic vein and/or IVC thrombosis, bleeding from tumor rupture) or organ failure than systemic metastasis. Therefore if the treatment could reduce the primary tumor burden and their complications without deteriorated normal liver cells, the survival time should be increased. The concept of hyperthermia (HT) induced cancer apoptosis has been proposed for many decades, however the outcome of this kind of treatment was inconclusive.

**Method:** To evaluate the effectiveness of HT for palliative treatment, we conducted a randomized controlled trial to compare overall survival time between HT and SC in 30 cases of advanced stage HCC without further radiologic intervention or other treatment modality (tumor progression after TACE, major portal vein thrombosis, pulmonary metastasis) during December 2012 – August 2014 at National Cancer Institute of Thailand.

**Result:** Up to date (25 August 2014), 22 cases of advanced stage HCC (12 HT and 10 SC) were evaluated for AFP and the radiologic imaging. The mean survival time of HT group was 5.9 months (1-20 months) and SC was 2.2 months (1-5 months). 25% (3/12) of cases in HT group has some evidences of the treatment response (decrease tumor size, decrease portal vein thrombosis, decrease AFP level). In non-responders of HT (9/12), mean survival time was similar to SC group 2.7 months (1-7 months).

**Conclusion:** Our preliminary data showed that mono-therapy hyperthermia seem to have survival benefit in some cases of advanced stage HCC. However the selection criteria for the responders need further evaluate.

## 2. 進行肝細胞がん治療のランダム化臨床試験の第一次報告

**背景：**肝細胞がん（HCC）はタイ並びにアジアでがんによる死亡の主因のひとつである。患者部を摘出出来る場合、手術が長期生存の可能性を高めるが、残念ながら HCC では 10-15%のみが手術可能である。HCC の進行したステージでの緩和治療は TACE あるいは局所的な切除次第である。肝硬変の下地と HCC の元来の歴史からして、浸潤性の部分、大きな腫瘍、複数のマッセ、門脈血栓症の併発、不十分な残存部分、併用疾患などにより TACE は実施出来ない。一般的にこのグループに属する患者には補助的なケア（Supportive care – SC）が行われる。平均的な生存期間は 2 - 3 ヶ月のみである。HCC による死亡の主因は局所進行で、門脈血栓症、肝静脈血栓症さらに下静脈血栓症、腫瘍破裂による出血などの合併症を引き起こすか、広範囲の転移よりは臓器不全を引き起こす。それゆえ、もし、正常な肝臓細胞を悪化させず原発腫瘍の負担と合併症を減らす治療であれば、生存期間を伸ばすことが出来ると考えられる。がんのアポトーシスを誘導するという温熱治療（HT）のコンセプトは何十年にも渡って提唱されてきたがこの種の治療の結論は未だ出ていない。

**手 法：**HT の緩和治療への効果を評価するため、タイ国立がん研究所にて 2102 年 12 月から 2104 年 8 月の間、HC と SC 間で進行ステージの HCC30 症例にて全生存期間を比較した。これら患者には追加の放射線治療あるいは（TACE 後の腫瘍拡大、重大な門脈血栓症、肺への転移などに対する）他の治療方法は施さない。

**結 果：**2014 年 8 月 25 日時点で、進行ステージの HCC22 症（HT 12, SC 10）において、AFP と放射線画像により評価した。HT グループの中間生存期間は 5.9 ヶ月（1 - 20 ヶ月）、SC では 2.2 ヶ月（1 - 5 ヶ月）であった。HT グループの 25%（3/12）において治療に対する反応（腫瘍サイズ縮小、門脈血栓症の低下、AFP 値の低下）が見られた。反応しなかった HT グループ（9/12）の中間生存期間は SC グループと同様の 2.7 ヶ月（1 - 7 ヶ月）であった。

**結 論：**この第一次評価の結果、単独温熱治療は進行ステージの HCC の数例には生存期間を伸ばす効果があると推測される。しかしながら、治療に反応した患者の選定基準についてはさらに評価されなくてはならない。

## **Current Status of Oncothermia Therapy in Korea**

Joon H. Kim, MD., PhD

Oncothermia has only 7 years' experience in practices of clinical oncology in Korea. Despite of this short history, 64 hospitals including 13 university hospitals and 8 general hospitals have used it widely and more hospitals are preparing to launch this cancer treatment method.

In 2010 Korean Oncothermia Study Group (KOSG) was established. KOSG has held the annual meeting since 2010 to expand the knowledge and achieve the basic and clinical evidences of Oncothermia. Four basic researches and seven clinical trials are being prepared and conducted by KOSG. In addition to annual academic meeting, KOSG held the first technician meeting this June for improving the skills of nurses, radiologists and other paramedics using Oncothermia.

According to the reports of KOSG presented at annual meeting, various kinds of treatment methods including conventional or alternative therapy have been applied to cancer patients using Oncothermia. The side effects of Oncothermia were endurable. Minor number of treated patients suffered skin burn, general weakness and diaphoresis. Because of its short duration of introducing Oncothermia it was impossible to evaluate the response rate or survival rate systematically. But the satisfaction rate of cancer patients and doctors about Oncothermia were high. In the future well-designed clinical trials conducted by KOSG will show the efficacy and safety of Oncothermia therapy.

As a conclusion, despite of small number of reports and relatively not long period, it seems that Oncothermia is feasible good therapeutic modality for some cancer patients. KOSG will continue the researches and present the study results at major oncology meetings in the future. The collaboration study between the researchers and clinicians around the world who have concern about Oncothermia may shorten the time for clarifying the efficacy of Oncothermia.

## 韓国におけるオンコサーミア治療の現状

キム・ジョーニイ

S-中央病院

韓国におけるオンコサーミア治療はいまだ7年の経験しかない。しかしながら、すでに13の大学病院および8つの総合病院を含め、64病院でオンコサーミア機器が利用され、さらに多くの病院がその導入を準備している。

2010年に「韓国オンコサーミア研究グループ」(KOSG)が設立され、以後毎年年次総会を開催して知識を普及し、オンコサーミアの基礎や臨床成果を広めている。KOSGによって、4つの基礎研究と7つの臨床研究が準備されている。年次総会に加え、オンコサーミア機器を扱う看護師・放射線技師・診療補助者の技量をたかめるための最初の会議が、本年6月に開催された。

KOSGの年次総会に提出された報告によれば、標準的な治療や統合治療と併用するなど、さまざまな方法でオンコサーミア治療ががん治療に利用されている。オンコサーミア治療の副作用は許容範囲にある。少数ではあるが、皮膚の火傷や一般的な衰弱、多汗症が観察された。オンコサーミア導入から年月が経ていないので、奏効率や生存率を体系的に評価するまでに至っていない。にもかかわらず、オンコサーミア治療にたいする患者や医師の満足度は非常に高いものがある。近い将来、KOSGが実施する臨床研究によって、オンコサーミア治療の効果や安全性が示されよう。

治療報告が少ないことや導入からそれほど時間を経っていないが、オンコサーミア治療は一定のがん患者に有効な良い治療法だと言える。KOSGは将来にわたって研究を続け、その成果を年次総会で公表していく予定である。世界の各地で行われているオンコサーミア研究者と医師との共同作業によって、オンコサーミア治療の有効性の確認作業がより迅速に行われていくものと考えている。

# MEMO

# MEMO