

**Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Томский национальный
исследовательский медицинский центр
Российской академии наук»**

На правах рукописи

Рябова Анастасия Игоревна
**РОЛЬ ЛОКАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕРМИИ В
КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ ГЛИОБЛАСТОМ
ГОЛОВНОГО МОЗГА**

14.01.12 – онкология

Диссертация

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Новиков Валерий Александрович

Научный консультант:

доктор медицинских наук

Старцева Жанна Александровна

Томск – 2018

Оглавление

| | |
|---|-----------|
| СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ..... | 4 |
| ВВЕДЕНИЕ..... | 6 |
| ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ | 14 |
| 1.1. Эпидемиология и факторы прогноза глиобластом головного мозга | 14 |
| 1.2. Механизмы противоопухолевого действия гипертермии..... | 18 |
| 1.3. Гипертермия в лечении опухолей головного мозга..... | 26 |
| 1.4. Проблемы термометрии и тепловой дозы при транскраниальной высокочастотной гипертермии..... | 38 |
| ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ..... | 38 |
| 2.1. Характеристика гетерогенного фантома головного мозга и методика проведения термометрии..... | 38 |
| 2.2. Характеристика исследуемых групп | 40 |
| 2.3. Методы диагностики | 44 |
| 2.4. Методика проведения адъювантной термохимиолучевой терапии | 49 |
| 2.5. Оценка эффективности и переносимости адъювантной термохимиолучевой терапии и комбинированного лечения | 51 |
| 2.6. Методы статистической обработки полученных результатов..... | 52 |
| ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ | 54 |
| 3.1. Результаты измерения температуры гетерогенного фантома головного мозга при моделировании транскраниальной высокочастотной гипертермии..... | 54 |
| 3.2. Оценка переносимости методики адъювантной термохимиолучевой терапии и анализ осложнений | 58 |
| 3.3. Непосредственные результаты адъювантной термохимиолучевой терапии и адъювантной химиолучевой терапии у больных глиобластомами головного мозга..... | 67 |
| 3.4. Непосредственные результаты комбинированного лечения больных глиобластомами головного мозга | 73 |

| | |
|---|------------|
| 3.5. Отдаленные результаты комбинированного лечения глиобластом головного мозга..... | 77 |
| 3.6. Влияние факторов прогноза на отдаленные результаты комбинированного лечения глиобластом головного мозга с применением адъювантной термохимиолучевой терапии..... | 82 |
| ЗАКЛЮЧЕНИЕ..... | 94 |
| ВЫВОДЫ | 107 |
| ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ | 109 |
| СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | 110 |

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЛТ – адъювантная лучевая терапия

АТФ – Аденозинтрифосфорная кислота

АТХЛТ – адъювантная термохимиолучевая терапия

АХЛТ – адъювантная химиолучевая терапия

АХТ – адъювантная химиотерапия

БТШ – белок теплового шока

ВЧ-ГТ – высокочастотная гипертермия

ВЧ-ЭМП – высокочастотное электромагнитное поле

ГБ – глиобластома

Гр - Грей

ГТ – гипертермия

ДИ – доверительный интервал

ИК – индекс Карновского

ЛТ – лучевая терапия

МН – магнитные наночастицы

МР – магнитный резонанс

МРТ – магнитно-резонансная томография

ОВ – общая выживаемость

ПМП – переменное магнитное поле

РНЦРР – Российский научный центр рентгенорадиологии

РОД – разовая очаговая доза

СВЧ – сверхвысокочастотный

СОД – суммарная очаговая доза

ТЛТ – термолучевая терапия

ХТ – химиотерапия

IDH – изоцитратдегидрогеназа

MGMT – O-6-метилгуанин-ДНК метилтрансфераза

NCCN – The National Comprehensive Cancer Network, Национальная онкологическая сеть (США)

RANO – Response Assessment in Neurooncology criteria, критерии оценки ответа в нейроонкологии

RPA – Recursive Partition Analysis, рекурсивный анализ разделения

TMZ – темозоломид

TTF - Tumor Treating Field, переменное электрическое поле низкой интенсивности

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Глиобластома (ГБ) является наиболее частой и агрессивной первичной злокачественной опухолью головного мозга с фатальным прогнозом. Частота диагностики ГБ составляет от 0,59 до 3,69 случаев на 100000 населения в год по данным различных популяционных регистров [71, 73, 108]. Общая 1-, 2- и 3-летняя выживаемость (ОВ) составляет около 40%, 15% и 7-8 % соответственно, а пятилетняя – варьирует от 0,05% до 5,5% пациентов [71, 72, 73, 111].

Стандартом лечения ГБ в настоящее время является мультимодальная терапия, включающая хирургическое вмешательство, адъювантную химиолучевую терапию (АХЛТ) с последующими курсами адъювантной химиотерапии (АХТ). Оперативное вмешательство позволяет получить материал для гистологического и генетического исследований, купировать внутричерепную гипертензию. При этом тотальное удаление ГБ является значимым прогностическим фактором и увеличивает показатели выживаемости пациентов при дальнейшей противоопухолевой терапии [24]. Однако, инфильтративный рост опухоли за пределы контрастируемой части и наличие опухолевых клеток в зоне перифокального отека [21] определяют необходимость дальнейшей противоопухолевой терапии.

Адъювантная лучевая терапия (АЛТ) в стандартной суммарной очаговой дозе (СОД) 60 Гр позволяет увеличить выживаемость пациентов, однако 90% опухолей после лучевой терапии (ЛТ) рецидивируют в послеоперационной области [107, 111]. Попытки увеличения СОД выше 60 Гр, использование брахиотерапии и радиохирургии не улучшили выживаемость по сравнению со стандартной дистанционной лучевой терапией [13, 18, 62, 123]. Возможности химиотерапии (ХТ) в лечении ГБ также ограничены. Одновременная АХЛТ с последующими курсами АХТ с темозоломидом (ТМЗ) позволила увеличить медиану общей выживаемости пациентов только до 14,5 мес. [90]. Использование

ангиангиогенной терапии (бевацизумаба) при рецидивах ГБ способствовало увеличению медианы ОВ в клинических исследованиях до 19,6-21,5 мес. [5, 54, 82]. Однако применение бевацизумаба в лечении впервые диагностированных ГБ в двух крупных рандомизированных исследованиях III фазы не показало никаких преимуществ в ОВ для пациентов, получавших таргетную терапию [20, 33].

Идея изолированного применения гипертермии (ГТ) для лечения рака созрела в конце XVIII века, когда были опубликованы результаты применения длительного локального нагрева для лечения неоперабельного рака шейки матки. В то же время, методики прямого нагрева не позволяли достигнуть эффективной ГТ глубокорасположенных опухолей без повреждения кожи. В ряде клинических исследований III фазы было показано, что легкая ГТ (39-42°C), которая не является оптимальной для индукции прямой гибели клеток, эффективна для усиления ответа опухоли на ЛТ и ХТ [15].

Клинические исследования интерстициальной ГТ опухолей головного мозга показали увеличение общей выживаемости пациентов, получавших лучевую терапию на фоне гипертермии [59, 94]. Однако, широкого распространения интерстициальная гипертермия не получила из-за необходимости выполнения инвазивных вмешательств, увеличивающих риск осложнений.

Разработка систем для глубокой высокочастотной гипертермии (ВЧ-ГТ) позволила проводить неинвазивную транскраниальную ГТ пациентам с опухолями головного мозга. Тем не менее, клинических исследований лучевой терапии на фоне локальной ГТ впервые диагностированных злокачественных глиом головного мозга не проводилось. И адекватно оценить результаты отдельных проспективных клинических исследований транскраниальной ВЧ-ГТ при рецидивных злокачественных глиомах сложно, поскольку выживаемость оценивалась только от начала лечения с использованием ГТ, при этом ГТ применялась в качестве монотерапии или в сочетании с ХТ [27, 28, 122].

В современных системах для ВЧ-ГТ мониторинг температуры в ткани опухоли обеспечивается расчетным путем на основе измерения поглощенной электромагнитной энергии. Несмотря на простоту выполнения глубокой ВЧ-ГТ с

использованием современных аппаратов, для таких систем характерен значительный нагрев подкожного жирового слоя, а также легкость образования «горячих точек» на границах тканей с высокой диэлектрической контрастностью [8, 51, 74,]. Это определяет высокие требования к безопасности проведения ВЧ-ГТ опухолей головного мозга, поскольку повышение температуры оказывает отрицательное влияние на нейрональные структуры и функции – необратимые изменения в нормальной нервной ткани обнаруживаются после воздействия температуры 42-42,5°C в течение 40-60 минут [118, 124].

Таким образом, в настоящее время существует необходимость исследования безопасности и эффективности применения локальной транскраниальной высокочастотной гипертермии в комбинированном лечении впервые диагностированных глиобластом головного мозга.

Цель исследования – оценить безопасность, переносимость и эффективность комбинированного лечения с использованием транскраниальной локальной высокочастотной гипертермии у больных с впервые диагностированными глиобластомами головного мозга.

Задачи исследования:

1. Разработать и клинически апробировать методику комбинированного лечения впервые диагностированных глиобластом головного мозга, включающую адъювантную химиолучевую терапию на фоне транскраниальной локальной гипертермии.

2. Оценить безопасность и адекватность транскраниальной высокочастотной гипертермии опухолей головного мозга с использованием гетерогенного фантома, включающего модели опухоли, нормального мозгового вещества и ликвора.

3. Изучить переносимость одновременной адъювантной термохимиолучевой терапии по сравнению с адъювантной химиолучевой терапией по результатам оценки лучевых реакций, токсичности химиотерапии и локальных осложнений.

4. Провести сравнительный анализ непосредственных и отдаленных результатов комбинированного лечения больных с впервые диагностированной глиобластомой головного мозга, получавших адъювантную химиолучевую терапию и адъювантную термoxимиолучевую терапию.

5. Изучить влияние клинических и молекулярно-генетических факторов прогноза на отдаленные результаты комбинированного лечения, включающего одновременную химиолучевую терапию с темозоломидом на фоне транскраниальной высокочастотной гипертермии у больных с впервые диагностированными глиобластомами головного мозга.

Научная новизна

Разработана и клинически апробирована методика комбинированного лечения впервые диагностированных глиобластом головного мозга, включающая адъювантную химиолучевую терапию на фоне радиосенсибилизации транскраниальной локальной гипертермией (патент №2567836 РФ 28.07.2014).

Впервые оценена безопасность и адекватность транскраниальной высокочастотной гипертермии опухолей головного мозга с использованием гетерогенного фантома, включающего модель опухоли, нормального мозгового вещества и ликвора.

Изучена переносимость разработанной методики одновременной адъювантной термoxимиолучевой терапии на основании оценки частоты, характера и степени выраженности лучевых реакций, локальных термических осложнений и токсичности химиотерапии. Доказано, что предложенный метод лечения переносится больными удовлетворительно, не сопровождается увеличением частоты и степени выраженности локальных и общих осложнений лечения.

Показано, что применение комбинированного метода лечения, включающего адъювантный курс химиолучевой терапии на фоне радиосенсибилизации транскраниальной высокочастотной гипертермией позволяет увеличить общую и безрецидивную выживаемость пациентов с впервые диагностированными глиобластомами головного мозга.

Впервые изучено влияние клинических факторов прогноза и наличия метилирования промотора MGMT и мутации гена IDH в опухоли на отдаленные результаты комбинированного лечения, включающего одновременную адъювантную термохимиолучевую терапию. Показано, что результаты лечения с использованием разработанной методики не зависят от наличия мутации IDH и метилирования промотора MGMT в опухоли, а также клинических факторов прогноза.

Теоретическая и практическая значимость работы

Разработан, апробирован и внедрен в клиническую практику метод адъювантной термохимиолучевой терапии, позволяющий увеличить эффективность комбинированного лечения больных с впервые диагностированными глиобластомами головного мозга.

Полученные результаты термометрии с использованием разработанного гетерогенного фантома головного мозга позволили доказать безопасность и адекватность транскраниальной высокочастотной гипертермии в режиме радиосенсибилизации.

Установлено, что применение адъювантной термохимиолучевой терапии не увеличивает частоту и степень локальных лучевых реакций и не усугубляет токсичность химиотерапии. Частота и степень локальных термических поражений кожи невелики и их возникновение не требует прерывания курса лечения.

Методология и методы исследования

В основе методологии диссертационной работы — современные практические и теоретические представления о механизмах противоопухолевого действия ГТ и ее безопасности при лечении впервые диагностированных ГБ головного мозга. В рамках работы был разработан и изготовлен гетерогенный фантом головного мозга, включающий модели опухоли, нормального мозгового вещества и ликвора. С использованием этого фантома выполнена серия термометрических экспериментов во время стандартных сеансов транскраниальной высокочастотной гипертермии. Пациентам с впервые диагностированной глиобластомой головного мозга после проведения

оперативного вмешательства был выполнен комплекс инструментальных, морфологических и лабораторных исследований для определения их общего состояния, неврологического и функционального статуса, объема проведенного оперативного вмешательства. Всем пациентам выполнялась адъювантная лучевая терапия до СОД 60 Гр на фоне 2-х курсов АХТ с TMZ в РД 200 мг/м² ежедневно 5 дней каждого 28-дневного цикла. Первый курс АХТ начинался через неделю после начала АЛТ. Пациентам в основной группе одновременно с первым курсом АХТ начиналось проведение локальной транскраниальной ВЧ-ГТ 2 раза в неделю. Всего за курс лучевого лечения пациенты получали 10 сеансов ВЧ-ГТ. После завершения курса АХЛТ все пациенты получили 4-6 курсов адъювантной химиотерапии TMZ в РД 200 мг/м² ежедневно 5 дней каждого 28-дневного цикла. Все больные наблюдались в течение двух лет для оценки показателей безрецидивной и общей выживаемости. Полученные результаты были проанализированы и обработаны корректными методами статистического анализа.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Транскраниальная высокочастотная гипертермия безопасна и адекватна для использования в режиме радиосенсибилизации при проведении адъювантной химиолучевой терапии впервые диагностированных глиобластом головного мозга.

2. Радиосенсибилизация высокочастотной гипертермией не увеличивает частоту и степень выраженности местных лучевых реакций, токсичности химиотерапии и не увеличивает продолжительность адъювантной химиолучевой терапии впервые диагностированных глиобластом головного мозга.

3. Использование термохимиолучевой терапии в комбинированном лечении впервые диагностированных глиобластом головного мозга приводит к улучшению показателей безрецидивной и общей выживаемости, в том числе при наличии у пациентов неблагоприятных клинических факторов прогноза, отсутствии мутации IDH и метилирования промотора MGMT в опухоли.

Степень достоверности результатов

Достоверность проведенного исследования подтверждается современными высокоинформативными клиническими, диагностическими, патоморфологическими и генетическими методами исследования. Обоснованность полученных результатов подтверждается корректной статистической обработкой материала.

Апробация материалов диссертации

Основные положения проведенных исследований доложены и обсуждены на VII Всероссийском съезде нейрохирургов (Казань, 2015 г.), Международной конференции «Физика рака: трансдисциплинарные проблемы и клиническое применение» (Томск, 2016 г.), V Русско-японском нейрохирургическом симпозиуме (Казань, 2016 г.), Всероссийской конференции молодых ученых-онкологов, посвященной памяти академика РАМН Н.В. Васильева (Томск, 2016 г.), на заседании Общества онкологов Томска и Томской области (2016 г.), заседании Общества нейрохирургов Томска и Томской области (2016 г.), Научно-практическом семинаре «Лучевая диагностика очаговых и онкологических поражений головного мозга» (Томск, 2017 г.), конференции «Гипертермия и высокоэнергетическая фокусированная ультразвуковая (HIFU) терапия в комбинированном лечении злокачественных новообразований» (Новосибирск, 2017 г.), VI Международном Междисциплинарном конгрессе по заболеваниям органов головы и шеи (Москва, 2018 г.).

Внедрение результатов исследования в практику

Разработанная методика адъювантной термохимиолучевой терапии впервые диагностированных глиобластом головного мозга с использованием транскраниальной высокочастотной гипертермии внедрена в клиническую практику отделения опухолей головы и шеи и отделения радиотерапии НИИ онкологии Томского НИМЦ.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 12 научных работ, в том числе 4 статьи в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации для публикации материалов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук. Оригинальность и новизна научных разработок подтверждена патентом на изобретение (патент №2567836 РФ 28.07.2014).

Личный вклад автора

Личный вклад соискателя состоит в изучении и анализе литературы по теме диссертационного исследования, участии в разработке гетерогенного фантома для исследования безопасности проведения транскраниальной высокочастотной гипертермии опухолей головного мозга, в определении дизайна исследования, наборе клинического материала, а также лечении всех пациентов, получавших локальную гипертермию. Соискатель непосредственно участвовал в создании электронной базы пациентов с впервые выявленными глиобластомами головного мозга, выполнении статистической обработки материала и интерпретации полученных результатов, подготовке научных публикаций и оформлении диссертационной работы.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 125 страницах машинописного текста и состоит из введения, трех глав (аналитического обзора литературы, описания материала и методов исследования, результатов собственных исследований и их обсуждения), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка условных сокращений, и указателя литературы, включающего 124 источника, из них 11 отечественных и 113 иностранных. Работа содержит 10 таблиц и 29 рисунков.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Эпидемиология, современная классификация глиобластом головного мозга и факторы прогноза

Лечение ГБ головного мозга в настоящее время представляет собой актуальную проблему. Несмотря на невысокую заболеваемость – по данным популяционных регистров различных стран частота диагностики ГБ составляет от 0,59 до 3,69 случаев на 100000 населения в год, эта опухоль является наиболее частым и агрессивным первичным злокачественным новообразованием головного мозга [71, 73, 108].

Фатальный прогноз ГБ головного мозга обусловлен быстрым прогрессированием опухолевого процесса с развитием внутричерепной гипертензии, радиорезистентностью и формированием химиорезистентности опухоли на фоне лечения при ограниченном числе эффективных химиопрепаратов. По данным популяционных регистров различных стран, общая 1-, 2- и 3-летняя выживаемость составляет около 40%, 15% и 7-8% соответственно, а пятилетняя – варьирует от 0,05% до 5,5% пациентов [71, 72, 73, 111]. Медиана ОВ среди пациентов, включенных в клинические исследования, не превышает двух лет [5, 20, 75]. Кроме того, высокий социальный и экономический ущерб, наносимый этим заболеванием, обусловлен поражением трудоспособной части населения и нарушением функций центральной нервной системы с неуклонной инвалидизацией таких пациентов и необходимостью постоянного постороннего ухода. Прогрессирующий неврологический дефицит и когнитивное снижение у этих больных связаны с поражением головного мозга как вследствие инфильтративного роста опухоли, так и в результате лечения (хирургического и лучевого).

ГБ подразделяют на первичный и вторичный подтипы, которые имеют различные патогенетические пути развития, поражают пациентов разного возраста и обладают различным прогнозом. Первичные (de novo) глиобластомы

составляют 80-90% этих опухолей и встречаются у пожилых пациентов (средний возраст 55 – 62 года). Вторичные ГБ развиваются из астроцитом или олигодендроглиом меньшей степени злокачественности и встречаются у более молодых пациентов (средний возраст 40 – 45 лет) [68, 104, 108]. Выделены различные генетические нарушения, характерные для первичного и вторичного подтипов глиобластомы, из которых наличие мутаций в генах, кодирующих изоцитратдегидрогеназу 1 и 2 (IDH1/2), является наиболее надежным молекулярным маркером, определяющимся во всех случаях вторичных ГБ и только в 5-10% первичных [10, 38, 70, 111,]. Исследования показали, что наличие IDH1/2 мутаций в глиальных опухолях является положительным молекулярно-генетическим фактором прогноза. Наличие мутаций IDH1/2 делает клетки более восприимчивыми к генетическим перестройкам, вызванным оксидативными стрессами и, таким образом, являются движущей силой развития глиом. С другой стороны, опухолевые клетки, содержащие мутации IDH1/2 более восприимчивы к противоопухолевой терапии, обладающей цитотоксическим действием за счет образования активных форм кислорода [53]. Медиана ОВ колеблется от 24 до 36 месяцев при ГБ с IDH мутацией по сравнению с 9 до 15 месяцев при ГБ с IDH дикого типа. Пятилетняя ОВ при первичных ГБ не определяется, а при вторичных – составляет до 80% [10, 109].

Метилирование промотора гена, кодирующего фермент O-6-метилгуанин-ДНК метилтрансферазу (MGMT) признан единственным предиктивным молекулярно-генетическим фактором прогноза, отражающим ответ на лечение. Метилирование промотора гена MGMT определяется примерно в 50% впервые диагностированных ГБ и сопровождается низкой экспрессией фермента, обеспечивающей чувствительность опухоли к алкилирующим химиопрепаратам и двукратное увеличение медианы общей выживаемости после комбинированного лечения, включающего АХЛТ с темозоломидом [108]. Кроме того, метилирование MGMT связано с улучшением результатов выживаемости независимо от стратегии лечения и отражает в целом более благоприятный фенотип опухоли [109]. Наличие коделеции 1p19q (потеря гетерозиготности по хромосомным

плечам 1p и 19q) характерно для олигодендроглиальных опухолей и указывает на более благоприятный прогноз в лечении. Тем не менее, у пациентов с диагнозом ГБ, 1p/19q коделеция может быть не связана с повышением выживаемости [16]. В настоящее время определены и исследуются многие другие генетические нарушения в ГБ, которые могут использоваться как прогностические молекулярно-генетические факторы. Однако их влияние неоднозначно, и требует дальнейшего изучения [38, 108, 111].

В настоящее время стандартом лечения ГБ является комбинированный метод, включающий нейрохирургическое вмешательство, АХЛТ и последующие курсы АХТ с темозоломидом. Целью оперативного вмешательства является получение фрагмента опухоли, достаточного для патоморфологического и генетического исследований, а также разрешение внутричерепной гипертензии. Проведенные клинические исследования показали, что тотальное удаление ГБ (оцененное, по результатам интра- или послеоперационной магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга с контрастированием) является значимым прогностическим фактором и увеличивает показатели выживаемости пациентов при комбинированном лечении [24]. Вместе с тем агрессивная хирургическая тактика в функционально значимых областях головного мозга может ухудшать неврологический статус и общее состояние больных, и приводить к снижению общей выживаемости [23]. Кроме того, инфильтративный рост опухоли за пределы контрастируемой части и наличие опухолевых клеток в зоне перифокального отека [21] определяют необходимость дальнейшей противоопухолевой терапии. Выживаемость пациентов при проведении только хирургического лечения не превышает 6 мес. [6].

Включение в стандарт лечения пациентов с ГБ адъювантной лучевой терапии в стандартной суммарной очаговой дозе (СОД) 60 Гр позволило увеличить выживаемость пациентов до 10 мес., однако в 90% случаев в различные сроки после лучевой терапии диагностируется локальный рецидив в послеоперационной области [107, 111]. Попытки преодоления радиорезистентности опухоли посредством увеличения СОД выше 60 Гр не показали каких-либо существенных

преимуществ по сравнению со стандартным режимом фракционирования, а увеличение СОД до 90 Гр привело к снижению как одногодичной, так и двухлетней выживаемости [13, 18]. Эскалация очаговой дозы с использованием брахиотерапии и радиохирургии также не улучшила выживаемость по сравнению со стандартной дистанционной лучевой терапией [62, 123].

Как уже было отмечено выше, возможности ХТ в лечении ГБ очень ограничены. Применение одновременной АХЛТ терапии с последующими курсами АХТ темозоломидом позволило увеличить медиану общей выживаемости пациентов только до 14,5 мес. в рамках рандомизированного исследования [90]. На основании результатов этого исследования АХЛТ с TMZ была включена в стандарт современной терапии ГБ. Применение ангиангиогенной терапии (бевацизумаба) при рецидивах глиобластом позволило увеличить выживаемость у этой тяжелой группы пациентов, медиана общей выживаемости в различных исследованиях составила от 19,6 до 21,5 мес. [5, 54, 82]. Однако исследование эффективности бевацизумаба при лечении впервые диагностированных ГБ в двух крупных рандомизированных исследованиях III фазы не показало никаких преимуществ в общей выживаемости между группами пациентов, получавших и не получавших таргетную терапию. Медиана общей выживаемости в этих исследованиях не превысила 17 мес. [20, 33]. В настоящее время антиангиогенная терапия применяется только при рецидивах ГБ.

В последние десятилетия активно ведется поиск и разработка новых подходов к лечению ГБ, включая новые лекарственные препараты, различные биологические и физические модификаторы. Исследования на клеточных культурах и животных моделях показали, что переменное электрическое поле низкой интенсивности с частотой 200 kHz, названное Tumor Treating Field (ТТФ), оказывают противоопухолевое действие вследствие блокировки митоза и активизации апоптоза посредством нарушения формирования митотического веретена во время метафазы [46, 47]. В рандомизированном исследовании третьей фазы у пациентов с рецидивными ГБ проводилось сравнение терапии ТТФ и ХТ по выбору врача. Было обнаружено, что применение ТТФ обладает одинаковой

эффективностью с паллиативной ХТ, при этом пациенты сообщали о лучшем качестве жизни [91]. Клиническое исследование III фазы, оценивающее результаты применения ТТФ на фоне АХТ с TMZ (после стандартного курса АХЛТ) показало, что медиана ОВ пациентов, получавших ТТФ и TMZ составила 20,5 месяца, по сравнению с 15,6 мес. в группе, получавших только TMZ [91]. На основании полученных результатов ТТFields включены в стандарт лечения впервые диагностированных глиобластом NCCN [NCCN, 2017].

1.2. Механизмы противоопухолевого действия гипертермии

Гипертермия применяется в лечении рака на протяжении столетий. Первые документальные источники, в которых было описано применение ГТ при хирургическом лечении рака молочной железы, были найдены в Египте и датируются 27-м веком до нашей эры [97]. Терапевтическая ценность умеренной фебрильной гипертермии была признана древними греками. В VI веке до н.э. Парменидис заявил: «Дайте мне силу вырабатывать лихорадку, и я излечу все болезни». Впоследствии Гиппократ применял гипертермию для лечения рака молочной железы [42].

Современная история ГТ в онкологии началась с нескольких случаев излечения от рака после интеркуррентных лихорадочных заболеваний, описанных в XVIII–XIX веках. Метод, основанный на индукции искусственной лихорадки под действием инфекции или токсинов, получил название фебрильной терапии [7, 97]. Концепция локальной гипертермии начала формироваться в конце XVIII века, когда были опубликованы результаты применения длительного (48 часов) локального (посредством внутриматочной металлической спирали, перфузируемой водой при 42–44°C) и регионального (горячие ванны) нагрева при лечении различных гинекологических заболеваний, в том числе неоперабельного рака шейки матки.

Экспериментальные исследования ГТ начались практически сразу после получения первых клинических результатов. В 1903 году были опубликованы

результаты исследования, в котором показано, что фрагменты крысиной саркомы, нагретой до 45°C в течение 30 минут, не перевиваются. Аналогичный результат был получен на мышинных опухолях, нагретых до 47°C в течение пяти минут, тогда же впервые была предположена повышенная термочувствительность опухолей по сравнению со здоровыми тканями [7].

Тем не менее, методики прямого нагрева не позволяли достигнуть эффективной ГТ глубокорасположенных опухолей без повреждения кожи. В 20-х годах XIX в. был открыт излучательный высокочастотный метод нагрева, на основе которого было разработано первое специализированное гипертермическое устройство. Несмотря на относительную популярность ГТ в конце 30-х годов, ее применение для лечения злокачественных новообразований было спорадическим и основанным исключительно на энтузиазме. Интенсивное использование ГТ в онкологии началось в последней трети XX века. Первый симпозиум по онкологической гипертермии был проведен в Вашингтоне, США в 1975 году, второй – в Эссене, Германия, в 1977 году, это время считается рождением современной онкологической ГТ [7, 97].

Проведенные исследования показали, что повышенная термочувствительность опухолей по сравнению со здоровыми тканями связана с биофизическими различиями между здоровыми и опухолевыми клетками, обусловленными низкой эффективностью продукции АТФ (преимущественно анаэробный путь гликолиза) в опухолевых клетках. В условиях дефицита АТФ нарушается активный транспорт ионов через клеточную мембрану и уменьшается ее мембранный потенциал, в результате проводимость и диэлектрическая проницаемость опухолевой ткани становится выше нормы [40, 76, 97, 99].

Как было признано еще в начале 1970-х годов, основным молекулярным событием, лежащим в основе биологических эффектов ГТ в клинически значимом диапазоне температур (39-45°C), является повреждение белка, включающее денатурацию, воздействие на гидрофобные группы и агрегацию с белками, которые непосредственно не были изменены ГТ [40]. При температуре выше 43°C ГТ возникает большое количество макромолекулярных изменений, которые

приводят к гибели клеток вследствие обширной денатурации белка и некроза. Хотя при ГТ в диапазоне от 40°C до 42°C происходит значительно меньше макромолекулярных изменений, эти изменения все еще многочисленны, встречаются в различных отделах клетки и приводят к гибели клеток путем апоптоза [12, 40, 42].

Необратимые изменения в структуре белка, по всей видимости, происходят уже при температуре 40°C [48, 118, 124]. Агрегация и денатурация белка оказывает значительное влияние на ядро клетки. Изменения ядерных белков, особенно участвующих в транскрипции, репликации и репарации ДНК, вызывают торможение репликационных вилок, приводят к хромосомным aberrациям, геномной нестабильности и неправильной сегрегации хромосом с последующей гибелью клеток [12, 42, 69, 97].

Характер ядерных повреждений и гибели клеток при ГТ зависит от фазы клеточного цикла (Рисунок 1). ГТ в S- и M-фазах активирует «медленный режим» гибели клеток, тогда как клетки, нагретые во время G1-фазы, могут войти в «быстрый режим» гибели, который преобладает в течение нескольких дней после ГТ. Эти вариации, существующие между различными фазами клеточного цикла, указывают на возможное разнообразие молекулярных механизмов гибели клеток после ГТ [40]. Хотя, клетки в G1-фазе относительно термостойки, под действием ГТ подавляется синтез белка, РНК и ДНК. Происходит нарушение самосборки цитоскелета, которое приводит к расстройству взаимодействий между цитоскелетом и внеклеточным матриксом с последующим изменением формы клетки и апоптозом, обусловленным отрывом от соседних клеток [12, 69].



Рисунок 1 – Характер повреждений клетки под действием ГТ в зависимости от фазы клеточного цикла

Высокая термочувствительность наблюдается во время S- и M-фаз клеточного цикла. При воздействии ГТ на клетки в S-фазе, наблюдается нарушение репликации ДНК, приводящее к хромосомным aberrациям и митотической катастрофе [40, 42, 69]. При клинически достижимых температурах (42,5°C) основным прямым действием ГТ будет уничтожение клеток, находящихся в S-фазе клеточного цикла. Последующая гибель клеток в G₂-фазе связана с неспособностью завершить G₂-фазу клетками, нагретыми в S-фазе, обусловлена переходным блоком, который длится около 10-15 ч после воздействия ГТ. Самая высокая тепловая чувствительность клеток наблюдается во время M-фазы, когда в результате повреждения цитоскелета происходит изменение организации центросом и митотических веретен, приводящее к образованию многоядерных неклоногенных клеток [12, 69].

Клеточные мембраны также чрезвычайно чувствительны к тепловому стрессу из-за сложного молекулярного состава их липидов и белков. Под действием ГТ липиды мембраны переходят из гелевой фазы в кристаллическую,

белки теряют свою структуру – в результате возрастает проницаемость клеточной мембраны и нарушается ионный баланс в клетках и внеклеточной среде. В результате ионного дисбаланса внутри клетки возникают значительные изменения мембранного потенциала митохондрий, нарушается митохондриальное дыхание, вызывая повышение активности кислородных радикалов и снижение уровня потребления кислорода в опухолевых клетках [22, 97]. Выброс кислородных радикалов приводит к изменению окислительно-восстановительного статуса клеток и изменяет стабильность белков, повышая их чувствительность к ГТ. Нарастание перекисного окисления липидов в клетке изменяет распределение Ca^{2+} и активирует Ca^{2+} -зависимый апоптотический путь. Эти эффекты вносят вклад в эффекты денатурации белка при ГТ и потенцируют эффекты, наблюдаемые в ядре [12].

Помимо местного противоопухолевого эффекта локальная ГТ оказывает системное противоопухолевое действие. На протяжении многих лет было принято упрощенное мнение о том, что ГТ может привести к подавлению иммунитета посредством индукции термотолерантности в опухолевых клетках. В настоящее время становится все более очевидным, что, помимо общего и ограниченного иммунного подавления, локальная ГТ может приводить к специфической активации иммунной системы путем индукции определенных модификаций поверхности опухолевой клетки и различных форм гибели клеток [31, 97].

Под действием мягкой гипертермии (40°C) временно увеличивается активность генов теплового шока, которые кодируют класс белков теплового шока (БТШ). Действие БТШ может зависеть от их расположения: внутриклеточно расположенные БТШ имеют защитную функцию, в том числе исправление неправильно упакованных молекул белка, предотвращение агрегации, снижение проницаемости лизосомальных мембран, ограничение апоптоза. Расположенный внутриклеточно БТШ70 защищает опухолевые клетки от моноцитарной цитотоксичности, опосредованной фактором некроза опухоли. В свою очередь, белки теплового шока, связанные с мембраной или внеклеточные БТШ могут обладать иммуностимулирующим действием. Внеклеточный БТШ70 является

одним из основных компонентов индукции созревания дендритных клеток и переноса ими опухолевого антигена в лимфатический узел. Воздействие БТШ72 на поверхность опухолевой клетки индуцирует восприимчивость последней к лизису, опосредованному естественными киллерами. А избыточная экспрессия фактора теплового шока усиливает опосредованную Fas-лигандом цитотоксичность Т-клеток [31, 42].

Несмотря на убедительные биологические обоснования, в настоящее время энтузиазм в отношении клинического применения ГТ в качестве монотерапии значительно ослабел, поскольку было доказано, что нагревание опухолей человека, особенно массивных и глубоко расположенных, до цитотоксических температур (42-45°C) довольно сложно или практически невозможно. В живых тканях, нагретых более нескольких минут, вблизи кровеносных сосудов диаметром ~0,5 мм происходят конвекционные потери. Такие кровеносные сосуды действуют как теплоотвод, и можно ожидать падения температуры до 50% [81]. Кровоток обеспечивает до 90% теплоотведения и может увеличиться до 10 раз в ответ на ГТ за счет компенсаторного расширения артерий и интенсивной перфузии, особенно в нормальных тканях [25, 50, 101].

Внутриопухолевый кровоток значительно варьирует в зависимости от типа опухоли. Более того, даже в пределах одной и той же опухоли распределение сосудистой сети и кровотока весьма неоднородно. Кровоток во многих опухолях, особенно малых размеров, больше, чем кровоток в окружающих нормальных тканях при нормальных условиях. Как правило, кровоток в опухоли обычно уменьшается по мере увеличения размеров последней. В то время как исследования, проведенные на небольших животных, предполагают уменьшение перфузии опухоли при ГТ, начинающееся при 42-43°C, имеются данные, что сосудистая сеть опухолей у крупных животных и, что более важно, опухолей человека – существенно менее чувствительна. В целом, клинические исследования не предполагают снижения опухолевого кровотока при температурах, по крайней мере, до 44°C [80].

Усиление кровотока в опухоли под действием ГТ может увеличить рост опухоли и риск гематогенных метастазов, подавляя возможный лечебный эффект ГТ [40, 97, 102]. Однако, высокий кровоток может иметь и обратный эффект, обеспечивая более интенсивное воздействие химиопрепаратов и увеличение чувствительности к ЛТ за счет повышения оксигенации [35].

В ряде клинических исследований было показано, что легкая ГТ (39-42°C), которая не является оптимальной для индукции прямой гибели опухолевых клеток или повреждения сосудистой системы опухоли, эффективна для усиления ответа опухоли на ЛТ или ХТ. В многочисленных исследованиях III фазы было обнаружено усиление ответа и увеличение выживаемости пациентов, получавших ГТ и ЛТ совместно по сравнению с ЛТ, с минимальным повреждением нормальных тканей у пациентов, получавших ГТ [15]. Было признано, что ГТ является идеальным радиосенсибилизатором. Многие условия, способствующие радиорезистентности, включая гипоксию, кислую среду и S-фазу клеточного цикла, либо повышают чувствительность к ГТ, либо не изменяют ее [14, 15, 42, 97, 112]. Увеличение кровотока вследствие ГТ повышает оксигенацию опухолевой ткани, что приводит к увеличению радиочувствительности опухоли [31, 36, 77]. Кроме того, ГТ может предотвратить репарацию опухолевых клеток после ЛТ, тем самым увеличивая цитотоксический эффект ЛТ [15, 31, 42, 69].

Комплементарность действия ХТ и ГТ обусловлена тем, что под действием ГТ увеличивается как собственная химическая активность цитостатиков, так и степень их проникновения в клетки, в то время как эффект прямого действия ГТ гораздо выше в гипоксических тканях, в которых отмечается химиорезистентность [40, 112]. Многочисленные исследования указывают на способность гипертермии повышать эффективность стандартной противоопухолевой химиотерапии [76].

Характер химиосенсибилизации под действием ГТ зависит от механизма действия химиопрепарата. Механизм усиления цитотоксичности может включать в себя увеличение внутриклеточного накопления химиопрепарата, ингибирование восстановления ДНК, блокировку клеточного цикла в S-фазе, когда клетки

наиболее чувствительны к теплу. ГТ увеличивают производство свободных радикалов и может реверсировать лекарственную устойчивость [12, 42]. Величина химиосенсибилизации колеблется от нуля, как это характерно для антиметаболитов, к аддитивным и сверхаддитивным эффектам. Считается, что большинство алкилирующих агентов и препараты платины обладают сверхаддитивным цитотоксическим эффектом при ГТ в диапазоне от 37°C до 40,5°C. Сочетание ГТ с введением химиотерапевтических лекарственных средств позволяет уменьшить эффективную дозу и улучшить ответ опухоли на терапию [12, 15, 97].

Особенностью высокочастотной емкостной ГТ является опухоль-селективный характер воздействия, а также наличие нетепловых противоопухолевых эффектов. Выделение тепла в биологических тканях вследствие диссипации электромагнитной энергии зависит от диэлектрических свойств тканей. Как уже было отмечено выше, благодаря метаболическим особенностям и повышенной перфузии вследствие неоангиогенеза, опухоли отличаются от здоровых тканей повышенной проводимостью и диэлектрической проницаемостью. Таким образом, разность диэлектрических свойств нормальных и опухолевых тканей определяет избирательный нагрев опухоли [40, 76, 80, 97, 99]. Измерения температуры при гипертермии опухолей головного мозга посредством МР-термометрии показали разницу температуры между здоровой и опухолевой тканью около 2°C [97].

Проведенные исследования показали наличие нетермических противоопухолевых эффектов высокочастотного электромагнитного поля (ВЧ-ЭМП). Поскольку большинство биологических молекул заряжены, и в цитоплазме клеток содержится много ионов, эти молекулы реагируют на воздействие высокочастотного излучения и генерируют вторичные электрические поля и токи в живых клетках. Воздействие ВЧ-ЭМП с частотой 13,56 МГц напрямую нарушает функции митохондрий, изменяя потенциал митохондриальных мембран, нарушая митохондриальное дыхание и повышая уровень кислородных радикалов в клетке, а также стимулирует аутофагию. Более того, биологические

эффекты в опухолевых клетках индуцированные ВЧ-ЭМП значительно, чем индуцированные конвекционной ГТ, и вызывают минимальные изменения в нормальных клетках [22].

1.3. Гипертермия в лечении опухолей головного мозга

Первое клиническое исследование ГТ в лечении злокачественных глиом головного мозга, было опубликовано в 1971 г. В семи случаях для проведения ГТ использовался резистивный нагреватель, который имплантировался в область предположительной локализации внутримозговой опухоли и нагревался до температуры 42,0°C. После нагревания опухоли в течение 7-40 часов, последняя удалялась. Морфологическое исследование операционного материала показало некроз тканей только вокруг нагретого зонда с сохранением жизнеспособной опухоли по периферии [95]. Для исключения неравномерности нагрева была разработана концепция объемной интерстициальной ГТ, предполагающая стереотаксическое размещение нагревательных катетеров в опухоли в достаточном количестве (до 16) для адекватной ГТ полного объема опухоли. Общая продолжительность сеанса ГТ составляла 72 часа, которая осуществлялась в течение около четырех суток (в течение 3 часов каждые 4 часа). Клинические исследования, включившие пациентов с впервые выявленными и рецидивными глиомами, получавших в послеоперационном периоде ГТ в изолированном варианте или в сочетании с ЛТ, показали высокую частоту тяжелых осложнений, включающих массивный отек головного мозга, глубокие венозные тромбозы, тромбоэмболические осложнения, локальные инфекционные и геморрагические осложнения [32, 60].

Первое клиническое исследование транскраниальной ГТ опухолей головного мозга было выполнено на 10 пациентах с рецидивными первичными и метастатическими опухолями головного мозга, не отвечающими на стандартную терапию. Для нагрева опухоли использовалось индукционное устройство с магнитной петлей. Средняя максимальная температура опухоли головного мозга

после 1 часа гипертермии была достоверно выше и составляла $42,5^{\circ}\text{C}$, в то время как средняя максимальная температура нормального мозга составляла $41,1^{\circ}\text{C}$. Эти результаты были расценены как «избирательная неспособность» опухоли головного мозга рассеивать тепло. У двух пациентов с повышенным внутричерепным давлением перед терапией наблюдался кратковременный неврологический дефицит, который, возможно, усугублялся гипертермией [84]. Небольшой температурный градиент между нормальным веществом головного мозга и опухолью побудил ученых искать возможность более адресной доставки тепла.

Применение интерстициальной ГТ было продолжено с использованием индукционного нагрева ферромагнитных имплантатов в переменном магнитном поле (ПМП). Преимуществом этого метода является возможность отказа от инвазивного мониторинга температуры без опасности локального перегрева нормального вещества головного мозга, поскольку максимальная температура нагрева определяется точкой Кюри, связанной с составом используемого ферромагнетика [116]. Клиническое исследование интерстициальной магнитной гипертермии (МГТ), выполненное на 25 пациентах со злокачественными опухолями головного мозга, показало, что температура опухоли во время сеанса ГТ в центре трех имплантатов находилась в диапазоне между 42°C и 43°C , тогда как температура соседней ткани мозга составляла от 37°C до 38°C . Побочных эффектов во время или после сеанса ГТ не наблюдалось. Показатель объективного ответа при злокачественной глиоме составил 38,4%. В семи случаях было выполнено патоморфологическое исследование, которое показало ограниченный коагуляционный некроз в виде эллипсоида на протяжении от 7,5 до 8,0 мм от имплантата, тонкую пограничную зону кровоизлияния, сосудистый застой и тромбоз, дегенерацию опухолевых клеток. В периферической части опухоли и периваскулярных областях были обнаружены жизнеспособные опухолевые клетки [49].

Сочетанное применение интерстициального облучения и МГТ с использованием ферромагнитных источников, загруженных в стереотаксически

имплантированные пластиковые катетеры, показало увеличение медианы выживаемости пациентов со злокачественными глиомами до 23,5 мес. по сравнению с 13,3 месяца в группе пациентов, получающих только брахиотерапию. Для проведения термолучевой терапии (ТЛТ) пациентам стереотаксически имплантировались пластиковые катетеры с интервалом 1,2 см и три-пять дополнительных катетеров для термометрии. Температура, по меньшей мере, 42°C была зафиксирована 89% датчиков, расположенных менее чем в 5 мм от нагревательных катетеров, в 39% датчиков, расположенных на расстоянии более 5 мм от нагревательных катетеров и только 3,5% датчиков, имплантированных в нормальные ткани.

Несмотря на многообещающие результаты, было зарегистрировано тяжелые осложнения, связанные с имплантацией катетеров и один случай прогрессирующего отека мозга с летальным исходом у пациента с опухолью больших размеров, потребовавшей имплантации 33 лечебных катетеров [88, 89]. Кроме того, размещение большого количества интерстициальных катетеров является трудоемкой методикой и, в результате, интерстициальная ТЛТ не получила дальнейшего развития.

Дальнейшее развитие МГТ связано с разработкой магнитных наночастиц (МН), поскольку была доказана их способность накапливаться в клетках и нагреваться в присутствии ПМП до гипертермических температур, при отсутствии токсического влияния на нормальные корковые нейроны [44, 79]. В крупном двуцентровом исследовании, включившем 59 пациентов с рецидивной ГБ выполнялось стереотаксическое внутриопухолевое введение МН, покрытых аminosиланом, с последующим воздействием ПМП. Средняя максимальная температура в опухоли, измеренная инвазивными оптоволоконными датчиками, в течение сеанса МГТ составила 51,2°C. Побочные эффекты были умеренными, никаких серьезных осложнений не наблюдалось. В то же время, патоморфологические исследования показали, что некротические области были ограничены локусами инстилляций МН [114]. Медиана общей выживаемости с момента диагностики опухоли составила 23,2 месяца. На основании проведенного

исследования МГТ с использованием МН, покрытых аminosиланом и ПМП, была разрешена для клинического применения [59]. Широкого применения эта методика не получила из-за отсутствия селективного накопления МН в клетках опухоли и необходимости выполнения инвазивных вмешательств для адекватного внутриопухолевого распределения МН. Свою роль сыграло и то, что длительное сохранение МН в целевой области при внутриопухолевом введении затрудняет дальнейшее наблюдение пациентов опухоли из-за невозможности выполнения МРТ вследствие артефактов изображения и потенциальных проблем безопасности [56].

Развитие сверхвысокочастотной (СВЧ) ГТ связано с открытием теплового эффекта СВЧ-излучения в 40-х годах XX века. Поскольку сильное затухание СВЧ-излучения в биологических тканях определяло невозможность неинвазивного нагрева опухолей головного мозга, были разработаны гипертермические системы с интерстициальными СВЧ-антеннами [2, 8]. В самом крупном исследовании СВЧ-ГТ в лечении рецидивных опухолей головного мозга I/II фазы интерстициальную ТЛТ получили 48 пациентов с рецидивными злокачественными опухолями ГМ. Стереотаксически имплантированные катетеры использовались как для гипертермии, так и для брахитерапии. ГТ проводили непосредственно перед и после брахитерапии, нагревая как можно больший объем опухоли до $42,5^{\circ}\text{C}$ в течение 30 мин с использованием от одной до восьми СВЧ-антенн со спиральной катушкой (2450 или 915 МГц). Контроль температуры осуществлялся посредством от одного до трех мультисенсорных оптоволоконных термометров. При этом, температура в опухоли более $42,5^{\circ}\text{C}$ зарегистрирована в 60,2% измерений. Осложнения ТЛТ включали проходящее нарастание неврологической симптоматики у 13 пациентов, судорожный синдром у 9 пациентов, 4 инфекционных осложнения, по одному случаю глубокого венозного тромбоза с легочной эмболией и ожога кожи головы. Смертельных осложнений и стойкого нарастания неврологической симптоматики не было. Авторы пришли к выводу, что интерстициальная ТЛТ осуществима и уровень ее токсичности является приемлемым [85].

В ходе последующего рандомизированного исследования 79 пациентов с впервые диагностированной ГБ в плане комбинированного лечения получили интерстициальную брахитерапию или интерстициальную ТЛТ с СВЧ-ГТ. Медиана безрецидивной выживаемости достоверно отличалась в группе брахитерапии и ТЛТ, и составила соответственно 35 и 57 недель. Медиана общей выживаемости составила 76 нед. в группе пациентов, получавших брахитерапию и 85 нед. при применении ТЛТ. Общая двухлетняя выживаемость составила 31% при ТЛТ по сравнению с 15% при брахитерапии без ГТ. Многофакторный анализ показал, что улучшение выживаемости было значимо ассоциировано с применением ГТ, и не выявил значимой зависимости от тепловой дозы [86]. На основании проведенного исследования, FDA разрешила применение интерстициальной СВЧ-ГТ в лечении ГБ, но из-за инвазивного характера методика также не получила широкого распространения.

Следующим этапом в развитии ГТ опухолей головного мозга стало применение высокочастотного электромагнитного излучения. На ранних этапах считалось, что ВЧ-ЭМП не проникает через кости черепа и поэтому для ГТ опухолей головного мозга использовались инвазивные антенны для интерстициальной ГТ, а для проведения транскраниальной ВЧ-ГТ выполнялась двусторонняя краниотомия.

В крупнейшем клиническом исследовании I-II фазы выполнена оценка результатов интерстициальной ВЧ-ГТ в лечении злокачественных опухолей головного мозга. Разработанная гипертермическая система была протестирована на фантомной модели головного мозга и нормальном головном мозге собаки. В агаровом фантоме было отмечено равномерное распределение температуры, отсутствие перегревания вдоль электрода и «горячих точек». Полученные тепловые профили в экспериментах на собаках показали пиковую температуру 45°C, соответствующую высокочастотной антенне и эффективное тепловое поле (более 42°C) диаметром около 20 мм. При микроскопическом исследовании отмечался коагуляционный некроз в центральной области, где температура превышала 43°C. В продолжение лабораторных тестов 30 пациентов получили от

двух до четырех сеансов ВЧ-ГТ (42,5-43°C в течение 40-60 мин.) в сочетании с лучевой, химиотерапией или химиолучевой терапией. Все сеансы ГТ переносились без какого-либо дискомфорта, при оценке функционального статуса пациентов по шкале Карновского до и сразу после лечения отсутствовала тенденция к снижению функциональной активности. Противоопухолевый эффект, оцененный по результатам компьютерной томографии показал контроль над опухолью более, чем в 90% случаев. Тем не менее, у шести пациентов отмечался преходящий отек головного мозга, ликворея – у трех пациентов и в одном случае – геморрагия вблизи имплантированных антенн [103].

Позднее был разработан специализированный аппарат для ВЧ-ГТ злокачественных опухолей головного мозга. С использованием этого устройства было выполнено исследование, включившее 30 пациентов с первичной или рецидивной злокачественной глиомой, которых случайным образом разделили на две равные группы. В основной группе пациенты с впервые выявленными опухолями после оперативного лечения получали только ГТ, при рецидивных опухолях – ТЛТ или ГТ в сочетании химиотерапией. Контрольная группа подвергалась обычной ЛТ и ХТ. Оценка результатов лечения выполнялась в течение 3 месяцев после гипертермии с использованием МРТ или КТ. В группе ГТ отмечалось замедление или прекращение роста опухоли, в 80% нагретой опухолевой ткани определялся некроз и уменьшение диаметра опухоли. Было подтверждено, что гипертермия и лучевая терапия оказывают синергическое воздействие при глиомах головного мозга [94].

Несмотря на многообещающие результаты применения интерстициальной ВЧ-ГТ, последняя также не получила широкого распространения из-за необходимости нейрохирургического вмешательства и риска осложнений, связанных с имплантацией интерстициальных антенн и невозможности сочетания со стандартным курсом лучевой терапии.

Первое исследование транскраниальной ВЧ-ГТ с использованием наружного емкостного метода было выполнено пациентам с опухолями головного мозга после предварительной двусторонней краниотомии. Сеансы ГТ повторяли два

раза в неделю в количестве от 4 до 10 в сочетании с ЛТ и ХТ. Максимальные температуры в опухоли варьировали от 42 до 46°C, в то время как температура нормального мозгового вещества поддерживались ниже 42°C. В семи из тринадцати оцененных случаев после лечения отмечалась регрессия по результатам компьютерной томографии [105]. Выполнение двусторонней краниотомии для проведения транскраниальной ВЧ-ГТ явилось обстоятельством ограничивающим применение этой методики.

Разработка систем для наружной ВЧ-ГТ (13,56 МГц) с импедансно- и емкостно-сопряженными электродами позволила проводить неинвазивную транскраниальную ГТ пациентам с опухолями головного мозга. В таких системах автоматически выполняется измерение электрических параметров цепи и её индивидуальная настройка для обеспечения контроля и высокой эффективности процедуры. Мониторинг температуры в опухоли обеспечивается расчетным путем на основе измерений поглощенной энергии. Температурный градиент между опухолью и нормальными тканями обусловлен большей электропроводностью опухоли по сравнению со здоровыми тканями вследствие метаболических нарушений [7, 40, 76, 97, 99].

Ретроспективные данные независимых клиник, работающих по одному протоколу, показали значительное улучшение выживаемости пациентов с опухолями головного мозга после проведения ВЧ-ГТ по сравнению с результатами эпидемиологических исследований. Проспективные клинические исследования, основанные на принципах доказательной медицины, в отношении транскраниальной ВЧ-ГТ длительно не выполнялись, поскольку большинство пациентов получали ГТ в условиях частных клиник, не заинтересованных в проведении клинических исследований [96]. В то же время, адекватно оценить результаты отдельных проспективных клинических исследований транскраниальной ВЧ-ГТ при рецидивных злокачественных глиомах сложно, поскольку выживаемость оценивалась только от начала проведения ГТ [27, 28, 122].

1.4. Проблемы термометрии и тепловой дозы при транскраниальной высокочастотной гипертермии

Терапевтическая ГТ обычно определяется как умеренное повышение температуры до температурного диапазона от 39 до 45°C, в то время как для термической абляции используются более высокие температуры [113]. Проведенные исследования показали, что эффективность ГТ связана с температурой, достигнутой в процессе лечения, длительностью ГТ и свойствами тканей. При нагревании опухоли, по меньшей мере, до 43°C в 90% ее объема в течение совокупного времени от 10 минут или более в сочетании с лучевой и химиотерапией, отмечается увеличение величины ответа в два раза и времени ответа по сравнению ЛТ и ХТ в самостоятельном режиме. Буквально, чем выше наименьшая температура, достигнутая в опухоли, тем лучше клинический ответ [15, 30, 51]. Целью локальной ГТ является достижение оптимальной тепловой дозы в опухолевой ткани, не превышающей пределы толерантности окружающих нормальных тканей и терпимой для пациента [15, 19, 113].

В настоящее время для определения эффективности, безопасности и воспроизводимости ГТ в большинстве клинических исследований используется тепловая доза СЕМ43Т90, измеряющая кумулятивные эквивалентные минуты при температуре свыше 43°C, достигнутой в 90% объема опухоли [15, 100]. Концепция тепловой дозы СЕМ43 основана на прямом цитотоксическом эффекте тепла, при котором гибель клеток опухоли зависит от температуры и времени воздействия. СЕМ43 является нормализующим методом для преобразования различных температурных воздействий, применяемых в эквивалентное время экспозиции, выраженное в минутах при контрольной температуре 43°C [115].

Несмотря на широкое применение, концепция СЕМ43 имеет ряд недостатков. При использовании для прогнозирования эффективности лучевой терапии в сочетании с гипертермией, СЕМ43 не включает эффект сенсibilизации путем усиления оксигенации, изменения интервального времени и эффекта множественных фракций. Кроме того, она не включает эффект повышенной

перфузии при более низкой тепловой дозе и появление застоя при более высокой тепловой дозе [115].

Согласно рекомендациям Европейского общества гипертермической онкологии для контроля температуры во время сеанса ГТ необходимо регистрировать температуру опухоли и прилегающих тканей посредством меньшей мере, одного температурного датчика, размещенного внутри или вблизи опухоли [19]. Однако, редкие нерегулярные измерения температур не обеспечивают адекватную характеристику пространственного распределения температуры. А при лечении опухолей головного мозга размещение инвазивных датчиков неприемлемо из-за риска осложнений.

В настоящее время для неинвазивного глубокого 3D тепловидения методы МРТ, по-видимому, имеют наилучший потенциал для клинического применения [15, 87]. Измерения температуры на основе магнитного резонанса (МР) успешно применяются при термической абляции очаговых образований головного мозга [17, 43, 44]. Хотя были получены многообещающие результаты, в настоящее время МР-термометрия не может заменить традиционную инвазивную термометрию во время ГТ, поскольку температурный диапазон последней по сравнению с термической абляцией требует большей точности измерения температуры. Использование термометрии в режиме реального времени, основанной на МРТ требует применения специализированных гибридных аппаратов (например, BSD-2000) или дорогостоящих усовершенствований гипертермического оборудования, которые невозможны при использовании систем емкостной ВЧ-ГТ [50, 51].

Современные системы, использующиеся для транскраниальной ВЧ-ГТ (Thermotron-RF8, EHY-2000, Celsius TCS) основаны на принципе емкостного или импедансного сопряжения, когда тело пациента выполняет функцию диэлектрика между пластинами конденсатора, роль которых играют электроды. Измерение температуры в ткани опухоли во время сеанса ГТ обеспечивается расчетным путем на основе измерения поглощенной энергии, а вместо тепловой дозы СЕМ43

используется поглощенная энергия, контролируемая высокочастотным контуром [100, 102].

С гипертермической точки зрения при конструктивной простоте и легкости применения, в емкостных системах существует ряд недостатков, в числе которых – значительный нагрев подкожного жирового слоя, нестабильность ВЧ-ЭМП и его зависимость от размера электродов, их расположения, расстояния между ними, от диэлектрических параметров тканей, а также легкость формирования «горячих точек» – максимумов электрического поля в местах с высокой диэлектрической контрастностью вследствие формирования вторичного электрического поля [9, 51, 74].

Литературные данные показывают, что проводимость ликвора является, по меньшей мере, в 4-6 раз выше, чем у серого и белого вещества. Таким образом, представляется надежным прогнозирование наличие «горячих точек» на границе мозгового вещества и ликвора. Кроме того, в пределах одной ткани электромагнитное поле далеко не однородно, здесь также играют роль эффекты направления – около внутренних поверхностей, перпендикулярных приложенному электрическому полю, это напряженность поля увеличивается в тканях с низкой проводимостью и снижается в областях с высокой проводимостью. В результате неоднородности тканей, воздействие электрического поля в головном мозге не уменьшается плавно с увеличением расстояния от электродов, как это было бы в однородной ткани и «горячие точки» электрического поля могут возникать далеко электродов [61, 121].

Эта неравномерность электрического поля определяет высокие требования к безопасности проведения ГТ опухолей головного мозга, поскольку повышение температуры оказывает отрицательное влияние на нейрональные структуры и функции, вызывая нарушение электрохимической деполяризации, трансмембранного ионного транспорта и разрушение клеточных сигнальных механизмов и митохондриальных функций. Несмотря на то, что необратимые изменения в структуре белка, происходят уже при температуре выше 40°C [48, 118, 124] при этом температурном пороге также активируются внутриклеточные

БТШ для повышения тепловой толерантности и усиления клеточной защиты [39]. Важно отметить, что увеличение проницаемости гематоэнцефалического барьера начинает регистрироваться в пределах 38,5-39,5°C уже через 20-80 мин, предполагая физиологический характер процесса, происходящего во время различных состояниях, связанных с гипертермией [48]. Проведенные исследования показали, что необратимые изменения в нормальной нервной ткани обнаруживаются после гипертермии при температуре 42-42,5°C в течение 40-60 минут [118, 124].

Поскольку использование термометрии в режиме реального времени для контроля безопасности проведения транскраниальной ВЧ-ГТ невозможно, для моделирования ГТ и измерения температуры было разработано большое количество фантомов. Жидкие фантомы, используемые для контроля качества МР-исследований, не подходят для моделирования ГТ из-за эффекта конвекции, который приводит к значительной недооценке повышения температуры [34]. Исследование возможностей транскраниальных ВЧ-систем для глубокой гипертермии с применением агарового фантома (Thermotron RF-8, Yamamoto Vinita, Япония) и фантома из свиного мяса (Thermotron RF-8 и EHY2000 +, Oncotherm, Германия), которые обладают тепловыми свойствами, близкими к реальным тканям человека, показало линейное повышение температуры в фантоме, которое уменьшалось с увеличением расстояния от активного электрода [63, 83]. В то время как формирование неоднородного электромагнитного поля в головном мозге при ВЧ-ГТ предполагает необходимость использования фантома с неоднородными диэлектрическими свойствами для определения температуры опухоли, ликвора и нормального вещества головного мозга, для исключения формирования «горячих точек» на границах раздела тканей с высокой диэлектрической контрастностью.

Таким образом, в настоящее время глиобластома головного мозга представляет собой неизлечимое заболевание с неуклонным прогрессирующим и неутешительным прогнозом. Существующие теоретические и клинические данные, свидетельствующие о хорошей переносимости и эффективности

транскраниальной высокочастотной ГТ в лечении злокачественных опухолей головного мозга, а также отсутствие клинических исследований, включающих пациентов с впервые диагностированными глиобластомами, определяют необходимость выполнения такого исследования. Формирование неоднородного электромагнитного поля в головном мозге и отсутствие опубликованных результатов термометрических исследований при проведении транскраниальной высокочастотной гипертермии, в свою очередь, обуславливает потребность в выполнении такой работы.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Характеристика гетерогенного фантома головного мозга и методика проведения термометрии

Вследствие диэлектрической неоднородности головного мозга, при проведении ВЧ-ГТ возможно формирование «горячих точек» на границах тканей с высокой диэлектрической контрастностью. Для исключения возможности термического повреждения нормального вещества головного мозга необходимо адекватное моделирование сеансов ВЧ-ГТ с использованием гетерогенного фантома головного мозга, включающего элементы, обладающие диэлектрическими свойствами, характерными для жизнеспособной глиальной опухоли, нормального вещества головного мозга и ликвора. Хотя подобные фантомы являются статичными и в них отсутствуют механизмы терморегуляции живого мозга, полученные результаты измерений температуры, представляют собой наибольшую температуру тканей, которая возможна у пациентов с нарушенным кровотоком или скомпрометированной теплорегуляцией [34].

В рамках исследования был разработан и изготовлен гетерогенный фантом, моделирующий реальные электрические свойства нормальных тканей головного мозга, глиальной опухоли и ликвора. Для этих целей на основе агарового геля были получены материалы, эквивалентные по электрическим свойствам мозговой ткани и глиоме [61], эквивалент спинномозговой жидкости был получен на основе раствора хлорида натрия [121]. Для каждого элемента фантома с использованием анализатора импеданса AD5933 было измерено удельное сопротивление, которое составило $1,75 \pm 0,08$ Ом·м для модели мозговой ткани, $4,2 \pm 0,2$ Ом·м – для модели глиобластомы и $54 \pm 0,5$ Ом·м – для спинномозговой жидкости. Измеренные показатели соответствовали реальным значениям удельного сопротивления указанных анатомических структур *in vivo* [61, 121]. Полученные элементы были размещены в имитаторе черепной коробки, изготовленном методом послойного

наплавления из ударопрочного полистирола, который после этого герметично закрывался (Рисунок 2).

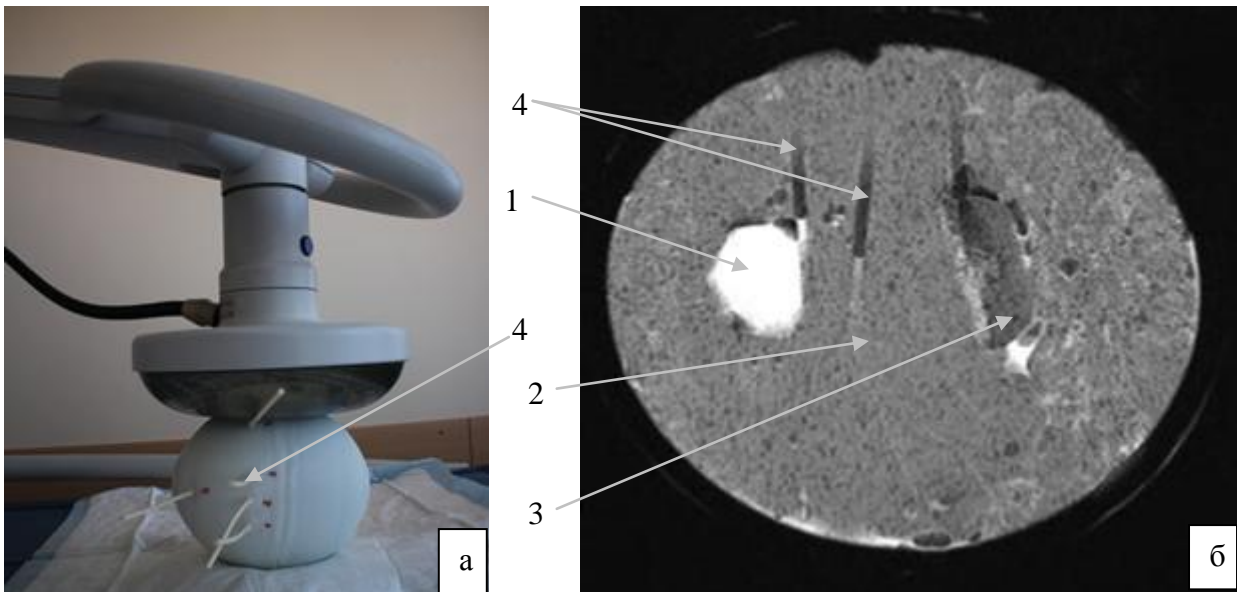


Рисунок 2 – Гетерогенный фантом для исследования безопасности проведения ВЧ-ГТ головного мозга на аппарате CelsiusTCS. а – внешний вид фантома; б – МРТ изображение центрального среза фантома: 1 – модель спинномозговой жидкости; 2 – модель нормального вещества головного мозга; 3 – модель глиальной опухоли; 4 – каналы для введения термометрического датчика при проведении измерений

С использованием разработанного фантома были выполнены тестовые измерения нагрева различных тканей при проведении реального курса ВЧ-ГТ. При моделировании сеансов ГТ фантом помещался между электродами (диаметр 250 мм) устройства Celsius TCS. Согласно рекомендациям производителя по проведению ГТ для лечения новообразований головного мозга применяется пошаговый нагрев во время каждого сеанса ГТ посредством гибкого повышения мощности в течение 7 сеансов, при последующих сеансах мощность не повышается. Для предотвращения термических ожогов кожи и подкожной клетчатки во время сеанса ГТ электроды охлаждаются посредством циркуляции

деионизированной воды. В эксперименте температура охлаждения составляла 16°C для каждого сеанса (рекомендовано производителем). Температурные данные фиксировались для каждой отдельной ступени сеанса ГТ, датчики размещались таким образом, чтобы оценить нагрев в областях фантома соответствующих спинномозговой жидкости, перифокальной мозговой ткани (центр фантома) и опухоли (Рисунок 2).

2.2. Характеристика исследуемых групп

В исследование было включено 52 пациента с впервые диагностированной глиобластомой головного мозга, получивших хирургическое лечение в условиях специализированных нейрохирургических стационаров. В условиях НИИ онкологии Томского НИМЦ больные получили специализированное лечение в период с 2005 г. по 2017 г. При планировании адъювантной терапии учитывался функциональный статус больного, сопутствующие заболевания, наличие внутричерепной гипертензии, геморрагического пропитывания и гематомы в ложе опухоли по результатам нейровизуализации, наличие металлических имплантатов в области проведения транскраниальной ВЧ-ГТ, а также согласие пациента на проведение данного вида лечения.

Эффективность проведенного мультимодального лечения была оценена в сравнительном аспекте в двух группах. В группу исследования (адъювантная химиолучевая терапия с темозоломидом 200 мг/м² в режиме 5/28 на фоне ГТ) вошло 30 пациентов. По гендерному типу больные распределились следующим образом: несколько преобладали мужчины – 19, женщин было 11. Возраст больных варьировал от 21 года до 71 года. Наиболее часто глиобластомы встречались в возрасте старше 50 лет, медиана составила 56 лет (95% ДИ 50 – 61 год). В группу контроля (адъювантная химиолучевая терапия с темозоломидом 200 мг/м² в режиме 5/28 без применения ГТ) вошло 22 пациента. Количество мужчин в контрольной группе составило 12, женщин – 10. Возраст больных распределялся от 31 года до 64 лет, медиана составила 54,5 года (95% ДИ 50 – 57

лет). Группа исследования является проспективной, группа контроля – ретроспективной.

При сравнении пациентов исследуемой и контрольной групп по основным клинико-морфологическим параметрам: полу, возрасту, локализации процесса, объему проведенного оперативного вмешательства и классу рекурсивного анализа разделения (RPA), статистически значимых различий выявлено не было ($p>0,05$), что позволило корректно провести сравнительный анализ результатов лечения (Таблица 1).

Таблица 1 – Характеристика пациентов, включенных в исследование

| Критерий \ Группа | | Группа I n=30 | Группа II n=22 |
|---------------------------|-------------------------|---------------------|-----------------------|
| Возраст, медиана (95% ДИ) | | 56 (50 – 61 год) | 54,5 (50 – 57 лет) |
| Пол | м | 19 | 12 |
| | ж | 11 | 10 |
| Локализация | Лобная доля | 5 | 3 |
| | Височная доля | 6 | 4 |
| | Теменная доля | 8 | 4 |
| | Затылочная доля | 1 | - |
| | Срединные структуры | 1 | 1 |
| | Несколько долей | 9 | 10 |
| Объем операции | Тотальная резекция | 8 | 6 |
| | Парциальная резекция | 22 | 16 |
| Класс RPA | II | 5 | 3 |
| | III | 12 | 6 |
| | IV | 7 | 8 |
| | V | 6 | 5 |

Всем пациентам на первом этапе лечения выполнялось оперативное вмешательство (Рисунок 3). Удаление опухоли осуществлялось под нейронавигационным контролем с использованием микронейрохирургической техники в пределах видимо неизмененного мозгового вещества с учетом физиологической дозволенности. В связи с закономерностями накопления контрастного вещества в зоне оперативного вмешательства [11], для оценки объема проведенной операции в течение 3-х суток выполнялась МРТ головного мозга с контрастированием. Степень резекции оценивалась как частичное удаление (парциальная резекция) или тотальная резекция опухоли (удаление более чем 90% опухоли), в соответствии с «Клиническими рекомендациями по лечению первичных опухолей центральной нервной системы» Ассоциации нейрохирургов России [1]. При этом у троих пациентов из основной группы на фоне парциального удаления опухоли на момент начала лучевой терапии отмечалось прогрессирование процесса.

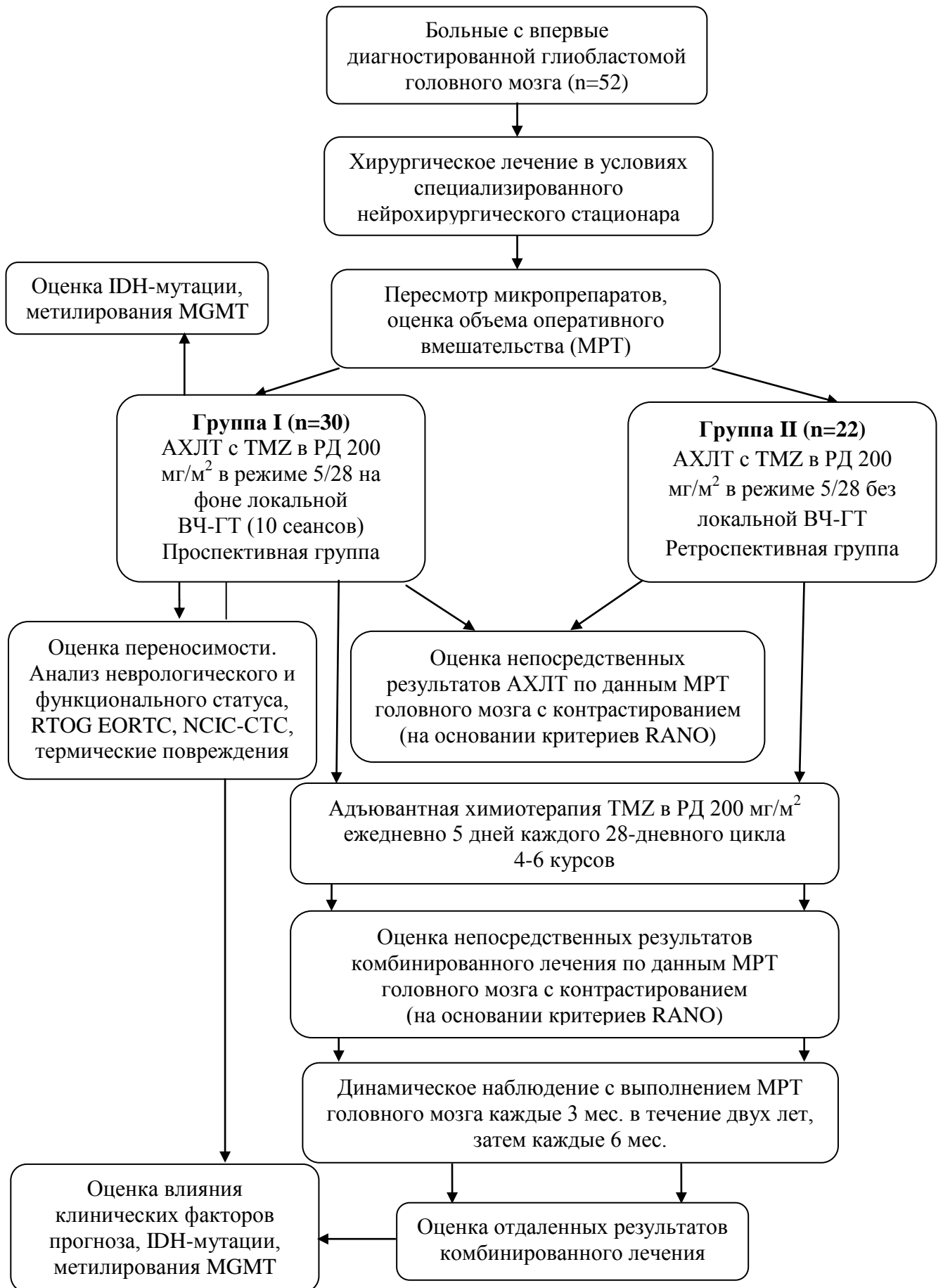


Рисунок 3 – Дизайн исследования

В послеоперационном периоде все больные получали адъювантную дистанционную гамма-терапию в стандартном режиме фракционирования дозы до СОД 60 Гр на фоне 2-х курсов химиотерапии Темозоломидом в РД 200 мг/м² в режиме 5/28. Медиана начала адъювантной химиолучевой терапии от момента оперативного вмешательства в группе исследования составила 5,4 нед. (95% ДИ 4,5 – 6,5 нед.), в группе контроля – 3,9 нед. (95% ДИ 3,3 – 5,1 нед.). Пациенты исследуемой группы начиная со 2-й недели курса гамма-терапии, получали сеансы радиосенсибилизации локальной гипертермией 2 раза в неделю продолжительностью до 60 минут (Рисунок 4).

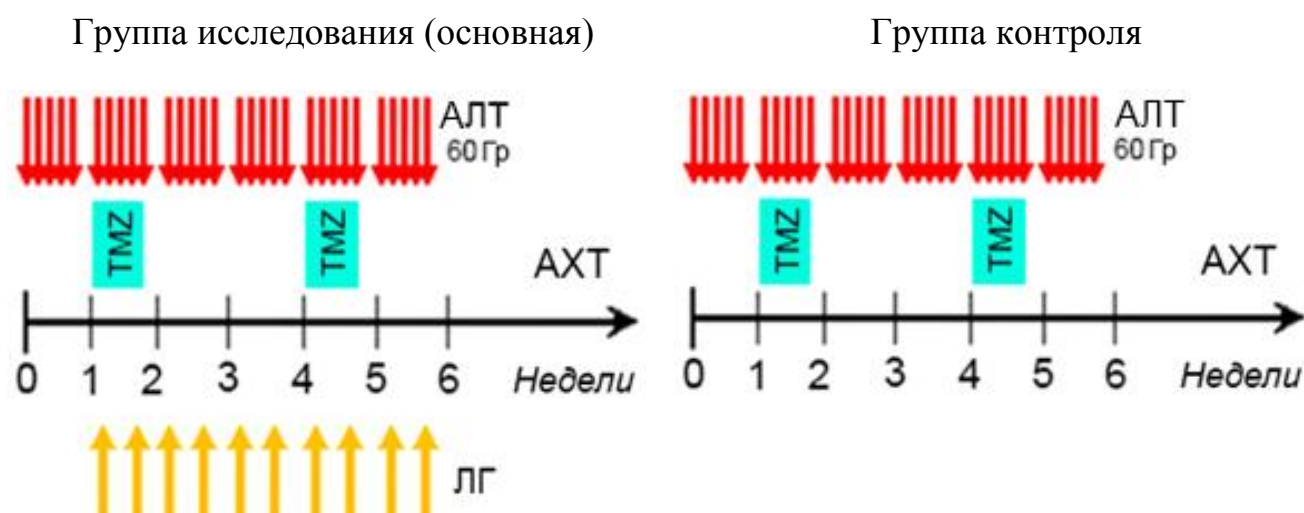


Рисунок 4 – Протоколы лечения

Пациенты, включенные в исследование, ранее не получали специализированного лечения. Больные с тяжелыми сопутствующими заболеваниями в стадии декомпенсации из исследования исключены.

2.3. Методы диагностики

Во всех случаях выполнялось гистологическое исследование операционного материала. Глиобластома верифицирована у всех пациентов на основании микроскопического и иммуногистохимического исследований (24 пациента). Пересмотр микропрепаратов выполнялся на базе отделения патологической

анатомии и цитологии НИИ онкологии Томского НИМЦ. Диагноз формулировался в соответствии с патоморфологической классификацией ВОЗ опухолей ЦНС 2016 г. [58] в основной группе больных, и в соответствии с патоморфологической классификацией ВОЗ опухолей ЦНС 2007 г. [57] – в контрольной группе больных.

Микроскопически ГБ характеризовались ядерным и цитоплазматическим полиморфизмом от плотно упакованных мелких клеток со скудной цитоплазмой, круглым или овальным гиперхромным ядром до многоядерных гигантских клеток. Тем не менее, в большинстве опухолей обнаруживались клеточные популяции с очевидными астроцитарными характеристиками. Фигуры митоза, включая атипичные формы, являлись частыми, но значительно варьировали в разных участках опухоли. Комбинация неоангиогенеза и гиперплазии эндотелия, приводящая к формированию патологических клубочковых капиллярных структур с последующими кровоизлияниями, тромбозами и некрозами ланцетовидной формы, окруженными валом веретенообразных слабо дифференцированных опухолевых клеток, формирующих псевдопалисадные структуры, являлась отличительной характеристикой ГБ [4, 29, 58].

Иммуногистохимическое исследование выполнялось при помощи непрямого метода на опухолевой ткани из парафиновых блоков. Эта методика является более чувствительной, чем прямой метод и основана на том, что немаркированные первичные антитела связываются с искомым антигеном, который в дальнейшем определяется при помощи вторичных меченных антител (визуализирующей системы). Использовалась полимерная система визуализации производства фирмы Dako. В обязательном порядке исследование выполнялось с антителом Anti-Human IDH1 R132H (Dianova clone: H09 разведение 1:20). При необходимости дифференцировки глиобластомы с другими опухолями выполнялось исследование с антителами к глиофибрилярному кислому белку Monoclonal Mouse Anti-Human Glial Fibrillary Acidic Protein (GFAP) Clone GA5, Dako; S-100 (поликлональное, Dako); Pan-Cytokeratine (5/6/8/18) (clone 5D3 и LP34, Dako); EMA (clone GP1.4, Novocastra); CD31 (clone JC70A, Dako); CD34

(clone QBEnd 10, Dako); p53 (CM1, Dako); Vimentine (clone V9, Novocastra); Ki 67 (clone MIB-1, Dako). Диагноз глиобластомы верифицировался при наличии экспрессии Ki 67 более, чем в 15% опухолевых клеток [58]. Также определялась яркая позитивная реакция на GFAP, белок S100, виментин, p53. Иммуногистохимическое исследование проводилось вручную. Экспрессия исследуемых маркеров оценивалась как отрицательная, слабая, умеренная и выраженная.

Статус метилирования гена MGMT исследовался при помощи количественной метил-специфичной полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Выделение ДНК из парафиновых блоков осуществлялось с применением коммерческих наборов innuPREP DNA Micro Kit, далее проводили бисульфитную конверсию с помощью наборов innuCONVERT Bisulfite All-In-One-Kit (AnalyticJena, Германия). Затем полученную бисульфит-конвертированную ДНК использовали для анализа статуса метилирования гена MGMT.

Аmplification осуществляли в детектирующем амплификаторе «CFX96» (BioRad, США), полимеразная цепная реакция проводилась при помощи пары праймеров, ограничивающих последовательность в промоторной области 46931-46953 Genbank locus AL355531 [52]. Продукты амплификации анализировались с помощью электрофореза в 6% полиакриламидном геле в стандартных условиях. Электрофорез проводили в буфере Трис-борат-ЭДТА, содержащем 50мМ трис-борат (pH8,3), 1мМ этилендиаминтетрауксусной кислоты, буфер для нанесения проб: 0,25% бромфенолового синего, 0,25% ксиленцианола, 50% глицерина в буфере Трис-борат-ЭДТА. Гель окрашивали 0,001% бромистым этидием. Флуоресцирующие комплексы бромистого этидия с ДНК наблюдали под УФ-излучателем LKBMacrouve 2011. В качестве маркеров длины ДНК использовали фрагменты ДНК плазмиды pUC19/Kzo9I (от 8 п.н. до 955 п.н.) («Сибэнзим», Россия).

До начала адъювантной химиолучевой терапии, а также после его завершения пациентам проводилась оценка функциональной активности по шкале

Карновского (Таблица 2), неврологического статуса, осмотр глазного дна, МРТ головного мозга с контрастированием. Качество жизни пациентов не исследовалось, поскольку не все пациенты с опухолями головного мозга могут адекватно заполнить анкеты вследствие нарушений когнитивных функций (памяти, речи, восприятия) [26, 41]. Кроме того, прогностическое значение качества жизни у пациентов с ГБ не превосходит влияние функционального статуса [106].

Таблица 2 – Шкала для определения индекса Карновского (ИК)

| | | |
|---|------|--|
| Нормальная физическая активность, больной не нуждается в специальном уходе | 100% | Состояние нормальное, нет жалоб и симптомов заболевания |
| | 90% | Нормальная активность сохранена, но имеются незначительные симптомы заболевания |
| | 80% | Нормальная активность возможна при дополнительных усилиях, при умеренно выраженных симптомах заболевания |
| | 70% | Больной обслуживает себя самостоятельно, но не способен к нормальной деятельности или работе |
| Ограничение нормальной активности при сохранении полной независимости больного | 60% | Больной иногда нуждается в помощи, но в основном обслуживает себя сам |
| | 50% | Больному часто требуется помощь и медицинское обслуживание |
| | 40% | Большую часть времени больной проводит в постели, необходим специальный уход и посторонняя помощь |
| Больной не может обслуживать себя самостоятельно, необходим уход или госпитализация | 30% | Больной прикован к постели, показана госпитализация, хотя терминальное состояние не обязательно |
| | 20% | Сильные проявления болезни, необходима госпитализация и поддерживающая терапия |
| | 10% | Умиравший больной, быстрое прогрессирование заболевания |
| | 0% | Смерть |

Для классификации пациентов по классам RPA, использовался адаптированный вариант классификации (вариант РНЦРР, 2011) [3], который построен на следующих факторах: возраст, уровень индекса Карновского (ИК) и степень злокачественности (Таблица 3). Распределение пациентов по классам определялось суммированием баллов, при этом сумма баллов определяла класс RPA.

Таблица 3 – Адаптированный вариант классификации (вариант РНЦРР) [3].

| Баллы | 0 | 1 | 2 |
|---------------------------|---------------|-----------------|-----------|
| Возраст | моложе 50 лет | 50 лет и старше | - |
| Функциональное состояние | ИК 80-100% | ИК 60-70% | ИК 30-50% |
| Степень злокачественности | - | grade 3 | grade 4 |

Исследование неврологического статуса проводилось по общепринятой методике перед началом и после завершения курса адьювантной термохимиолучевой терапии (АТХЛТ), а также в случае появления признаков нарастания неврологического дефицита во время лечения. Проводилась оценка уровня сознания, функций высшей нервной деятельности, наличия и выраженности симптомов внутричерепной гипертензии, состояния функций черепно-мозговых нервов, двигательной и рефлекторной сферы, наличия и характера чувствительных расстройств. На основании интерпретации неврологического статуса в динамике определялась переносимость АТХЛТ.

Исследование глазного дна выполнялось до начала и после завершения курса АТХЛТ с помощью прямой офтальмоскопии с использованием зеркального офтальмоскопа или электрического офтальмоскопа HEINE mini 3000 (в последние годы). Прямая офтальмоскопия производилась при расширенном зрачке – после применения глазных капель мидриатиков (тропикамида). На основании полученных результатов делалось заключение о наличии и динамике внутричерепной гипертензии.

Контрольные МРТ головного мозга выполнялась на аппарате «Siemens Essenza» (Siemens) с напряженностью магнитного поля 1,5 Тесла и внутривенным контрастированием гадобутролом (Gadovist, Bayer Schering Pharma AG) до начала и после завершения курса АТХЛТ, затем через 1 месяц для определения эффекта проведенного лечения. В дальнейшем МРТ головного мозга с контрастированием проводилось с интервалом 3 месяца в течение 2-х лет, далее – через 6 месяцев.

2.4. Методика проведения адъювантной термохимиолучевой терапии

Всем пациентам проводилось адъювантное химиолучевое лечение с TMZ в разовой дозе 200 мг/м^2 каждые 5 дней 28-дневного цикла. Дозиметрическое планирование осуществлялось с использованием спиральной компьютерной томографии в системе дозиметрического планирования Xio. Лучевая терапия проводилась на радиологическом аппарате Theratron Equinox 1,25 МэВ в стандартном режиме фракционирования дозы в разовой очаговой дозе (РОД) 2,0 Гр, кратность 5 раз в неделю, до СОД – 60 Гр. Сеансы локальной ВЧ-ГТ проводились 2 раза в неделю (10 сеансов на курс лечения). Интервал между сеансом локальной гипертермии и лучевой терапии составлял 20-40 минут.

Локальная гипертермия проводилась на системе для глубокой высокочастотной гипертермии Celsius TCS, в которой используются электромагнитные волны с частотой 13,56 МГц для передачи энергии по принципу емкостного сопряжения. Площадь нагревания превышала наибольший диаметр опухоли не менее чем на 3 см при поверхностном расположении и увеличивалась пропорционально глубине ее залегания. Нагревание производилось постепенно – путем пошагового повышения мощности ВЧ-ЭМП, ориентируясь на переносимость процедуры пациентом в соответствии с протоколом, рекомендуемым производителем (Таблица 4). Приложенная энергия электромагнитного поля увеличивалась в течение 7 сеансов, при последующих сеансах – мощность не повышалась. Длительность сеанса составляла от 20 до 60 мин (с пятого сеанса), поглощенная мощность в течение одного сеанса – от ~ 42 кДж до более 324 кДж. Для предотвращения термических ожогов кожи и подкожной клетчатки в местах приложения электродов, поверхность последних во время сеанса охлаждалась циркуляцией деионизированной воды с температурой 12-16°C.

Таблица 4 – Протокол лечения опухолей головного мозга с использованием гипертермической системы CelsiusTCS

[110]

| | | Сеанс 1 | Сеанс 2 | Сеанс 3 | Сеанс 4 | Сеанс 5 | Сеанс 6 | Сеанс 7 |
|------------------------|--------------|---------|---------|----------|----------|-----------|-----------|---|
| Температура охлаждения | | 16°C | 16°C | 16°C | 16°C | 12 - 16°C | 12 - 16°C | 12 - 16°C |
| 1 ступень | Длительность | 10 мин | 10 мин | 20 мин | 20 мин | 20 мин | 20 мин | 20 мин |
| | Мощность | 30 Ватт | 30 Ватт | 40 Ватт | 50 Ватт | 60 Ватт | 60 Ватт | 50 Ватт |
| 2 ступень | Длительность | 10 мин | 10 мин | 5 мин | 10 мин | 10 мин | 10 мин | 10 мин |
| | Мощность | 40 Ватт | 40 Ватт | 50 Ватт | 60 Ватт | 70 Ватт | 70 Ватт | 60 Ватт |
| 3 ступень | Длительность | | 10 мин | 5 мин | 10 мин | 10 мин | 10 мин | 10 мин |
| | Мощность | | 50 Ватт | 60 Ватт | 70 Ватт | 80 Ватт | 80 Ватт | 65 Ватт |
| 4 ступень | Длительность | | | 10 мин | 10 мин | 10 мин | 10 мин | 10 мин |
| | Мощность | | | 70 Ватт | 80 Ватт | 90 Ватт | 100 Ватт | 70 Ватт |
| 5 ступень | Длительность | | | | | 10 мин | 10 мин | 10 мин |
| | Мощность | | | | | 100 Ватт | 120 Ватт | Максимально переносимая мощность (>120) |
| Полученная энергия | | ~42 кДж | ~72 кДж | ~200 кДж | ~230 кДж | ~250 кДж | 270 кДж | > 324 кДж |
| Длительность сеанса | | 20 мин | 30 мин | 40 мин | 50 мин | 60 мин | 60 мин | 60 мин |

2.5. Оценка эффективности и переносимости адъювантной термохимиолучевой терапии и комбинированного лечения

Оценка переносимости проводимого лечения оценивалась: по шкале RTOG EORTC (1995 г.) для лучевой терапии, побочные эффекты химиотерапии оценивались по шкале NCIC-CTC, термические повреждения кожи в зоне приложения электродов классифицировались по глубине поражения.

Для оценки непосредственной эффективности АХЛТ использовались критерии оценки ответа в нейроонкологии (Response Assessment in Neurooncology criteria, RANO), опубликованные в 2010 г. [120]. В настоящее время критерии RANO (Таблица 5) применяются для оценки ответа злокачественных глиом на терапию первой линии и в значительной степени заменили критерии МакДональда (1990), при использовании которых затруднена оценка мультифокальных поражений, опухоли неправильной формы, а также очагов, не накапливающих контраст. С учетом критериев МакДональда гиперинтенсивность на постконтрастных изображениях всегда интерпретируется как признак продолженного роста опухоли, в то время как это может быть обусловлено продуктами деградации крови. Критерии RANO также учитывают риск псевдопрогрессии опухоли и поэтому о прогрессировании процесса в сроки менее 12 недель после химиолучевой терапии свидетельствуют только новые очаги накопления контраста вне поля облучения [11].

Таблица 5 – Критерии оценки эффективности терапии злокачественных глиом (RANO) [11]

| Критерии | Полный ответ | Частичный ответ | Стабилизация | Прогрессирование |
|-----------------|---------------|-----------------|----------------|------------------|
| T1-ВИ+С | нет | | | |
| T2-ВИ/FLAIR | Стаб./уменьш. | Стаб./уменьш. | Стаб./уменьш. | Увеличение |
| Новое поражение | нет | нет | нет | Может быть |
| Гормоны | нет | Стаб./снижение | Стаб./снижение | Не учитывают |
| Клиника | Стаб./улучш. | Стаб./улучш. | Стаб./улучш. | Ухудшение |
| Критерии | все | все | все | любой |

Феномен псевдопрогрессии занимает особое место среди осложнений лучевой терапии и представляет собой преходящее увеличение размеров или количества очагов, накапливающих контраст в течение 2–3 мес. после химиолучевой терапии (в 60% случаев). Такого рода изменения наблюдаются у 20–30% пациентов с глиобластомой. При динамическом контроле отмечается улучшение, что подтверждает отсутствие истинного роста опухоли [11]. Поэтому в случае обнаружения увеличения размеров (чаще кистозного компонента) или количества контрастируемых очагов в области облучения в течение 3 мес. после химиолучевой терапии, результат лечения не оценивался как прогрессирование процесса, продолжались курсы химиотерапии темозоломидом с дальнейшей оценкой в динамике через 2-3 месяца. В таких случаях результат проведения АТХЛТ расценивался как полная регрессия или стабилизация процесса – в зависимости от наличия узлового компонента, накапливающего контраст.

2.6. Методы статистической обработки полученных результатов

Работа выполнена с соблюдением принципов добровольности и конфиденциальности в соответствии с «Основами законодательства РФ об охране здоровья граждан» (Указ Президента РФ от 24.12.93 № 2288) на основании разрешения локального комитета по биомедицинской этике

Федерального государственного бюджетного научного учреждения “НИИ онкологии Томского НИМЦ”. Компьютерная статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica 10.0 (StatSoft).

Для определения нормальности распределения количественных признаков использовался W-критерий Шапиро-Уилка, заключение о нормальности распределения анализируемого признака делалось при $p > 0,05$. Описание количественных данных, не подчиняющихся нормальному закону распределения, проводилось при помощи медианы и квартилей. Сравнение независимых количественных показателей и бинарных признаков в группах проводилось при помощи U-критерия Манна-Уитни. Для оценки статистической значимости динамики количественных показателей до и после лечения использовался t-критерий Стьюдента, считалось, что различия показателей статистически значимы при $p < 0,05$.

Анализ независимых качественных показателей осуществлялся при помощи критерия соответствия χ^2 Пирсона. В случае неприменимости критерия, если ожидаемая частота, хотя бы одного значения, была менее 5 – использовался точный критерий Фишера.

Для построения кривых выживаемости и оценки влияния на выживаемость клинических и молекулярно-генетических факторов прогноза использовался моментный метод Каплана-Мейера с применением log – rank теста. Считалось, что исследуемый показатель в сравниваемых группах имеет статистически значимые различия при уровне значимости $p < 0,05$.

ГЛАВА 3

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Результаты измерения температуры гетерогенного фантома головного мозга при моделировании транскраниальной высокочастотной гипертермии

Физические основы проведения транскраниальной высокочастотной гипертермии с емкостным сопряжением определяют возможность формирования «горячих точек» – максимумов электрического поля на границе тканей с высокой диэлектрической контрастностью [9, 51, 74]. В пределах головного мозга проводимость тканей отличается до 6 раз, в результате чего на границах раздела тканей могут возникать «горячие точки», характеризующиеся резким повышением температуры [61, 121]. ГТ оказывает ряд отрицательных эффектов на нейрональные структуры и функции. Необратимые изменения в нормальной мозговой ткани обнаруживаются после воздействия температуры 42-42,5°C в течение 40-60 минут [118, 124]. С учетом того, что использование термометрии в режиме реального времени при проведении транскраниальной ВЧ-ГТ невозможно, для определения безопасности выполнения ГТ опухолей головного мозга был разработан гетерогенный фантом, включающий модели с диэлектрическими свойствами жизнеспособной глиальной опухоли, вещества головного мозга и ликвора.

Для определения безопасности транскраниальной ВЧ-ГТ опухолей головного мозга с использованием системы для глубокой ВЧ-ГТ Celsius TCS в рамках проведенного исследования были выполнены измерения температуры во время смоделированных сеансов гипертермии с использованием разработанного гетерогенного фантома. Учитывая то, что согласно протоколу, рекомендуемому производителем повышение мощности электромагнитного поля осуществляется постепенно в течение курса ГТ, для

моделирования были выбраны три сеанса – третий, пятый и седьмой сеансы стандартного курса ГТ, как наиболее информативные (Таблица 4). Фантом размещался между электродами диаметром 250 мм, которые используются для проведения транскраниальной ВЧ-ГТ опухолей головного мозга. Измерение температуры осуществлялось посредством термоэлектрических преобразователей (термопар), размещенных в областях фантома с различными диэлектрическими свойствами (Рисунок 2) в конце каждого этапа сеанса ГТ. В соответствии с условиями клинического использования емкостной ВЧ-ГТ поверхность электродов во время сеанса охлаждалась циркуляцией деионизированной воды (для профилактики термических ожогов кожи), в эксперименте температура охлаждения составляла 16 °С для каждого сеанса. Результаты измерений представлены на графиках (Рисунок 5), погрешность измерений составила 5%.

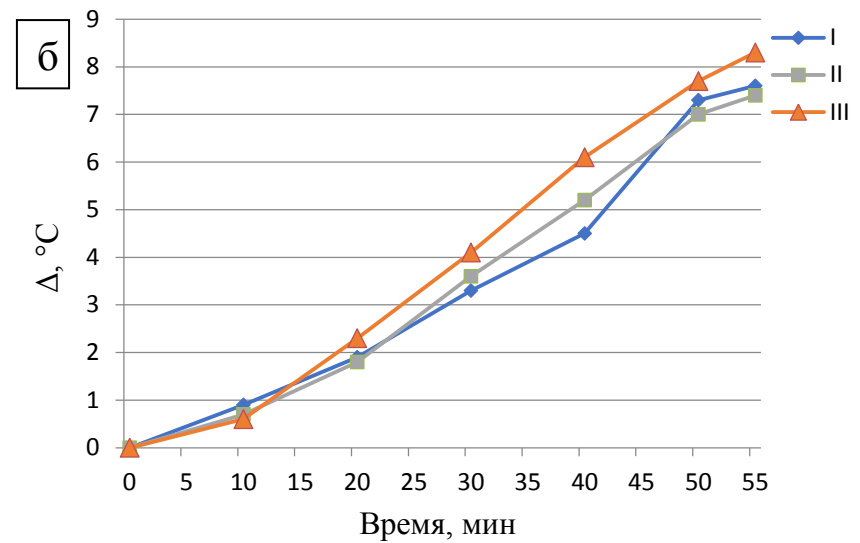
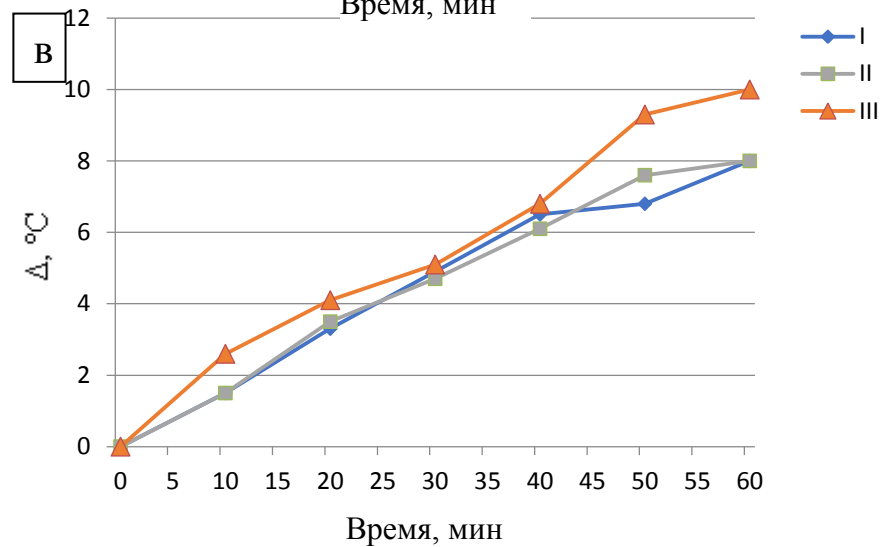
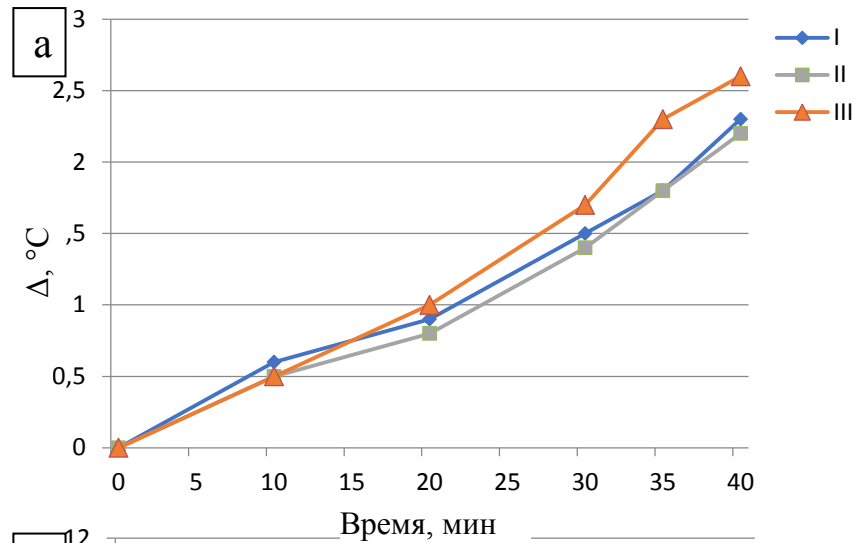


Рисунок 5 – Нарастание температуры в биоэквивалентном фантоме: а – третий сеанс реального курса ГТ опухоли головного мозга; б – пятый сеанс; в – седьмой сеанс. I – ликвор; II – мозговая ткань; III – жизнеспособная опухоль

В результате серии экспериментов было обнаружено, что прирост температуры во время всех смоделированных сеансов ГТ в областях фантома соответствующим нормальным структурам головного мозга отличался незначительно – разница составляла от 0 °С до 0,4 °С, что свидетельствует об отсутствии «горячих точек» на границах раздела спинномозговой жидкости и вещества головного мозга при проведении емкостной ВЧ-ГТ на аппарате Celsius TCS. Область, соответствующая модели жизнеспособной опухоли во время 1-го сеанса нагрелась на 0,4 °С больше чем модели нормальных тканей, а во время смоделированных пятого и седьмого сеансов – на 0,9 °С и 2 °С соответственно. При этом максимальный прирост температуры во всех областях фантома отмечался во время 7-го смоделированного сеанса, при этом в области моделей спинномозговой жидкости и нормальных тканей мозга прирост был одинаковым и равен 8 °С. Увеличение температуры в области фантома опухоли в течение 7-го смоделированного сеанса ГТ составило 10 °С.

Проведенные эксперименты показали, что ВЧ-ГТ опухолей головного мозга на аппарате Celsius TCS не сопровождается формированием «горячих точек» на границах тканей с различными диэлектрическими свойствами. С учетом конвекционных потерь в живых тканях, которые снижают эффективность ГТ до 50% [81], достигнутая температура в нормальном веществе головного мозга и ликворе не превысила физиологически допустимых значений. Предельный нагрев опухоли составил 41 °С – 42 °С, в то время как нормальные ткани нагрелись только до температуры 39 °С – 40 °С, которая является не превышает термотолерантности нормального для вещества головного мозга [113, 118, 124]. Таким образом, проведение ГТ опухолей головного мозга с использованием аппарата для глубокой ВЧ-ГТ Celsius TCS в рамках предложенного производителем протокола является безопасным, при этом достигнутая температура соответствует диапазону терапевтической гипертермии, используемому для проведения радиосенсибилизации.

3.2. Оценка переносимости методики адъювантной термохимиолучевой терапии и анализ осложнений

Оценка переносимости методики проводилась на основании динамики функционального и неврологического статуса пациентов, проявлений внутричерепной гипертензии на глазном дне, сравнительной оценки осложнений химиотерапии и лучевых реакций.

При оценке уровня функциональной активности в группе пациентов, получавших адъювантную термохимиолучевую терапию, было обнаружено, что индекс Карновского составил от 40% до 90% (рисунок 6 а). Оценка функционального статуса в динамике до и после курса АТХЛТ показала, что в большинстве случаев уровень активности не изменился. У трех больных, с низким уровнем активности после хирургического лечения, составляющим 40% за счет неврологического дефицита, в процессе АТХЛТ увеличилась функциональная активность до 60% в результате регрессирования очаговой неврологической симптоматики. В одном случае отмечалось прогрессирование процесса на фоне проводимой терапии и снижение ИК с 80% до 40%. Распределение значений функциональной активности пациентов до и после АТХЛТ было нормальным, динамика ИК представлена на рисунке 6 б. Отмечается некоторое увеличение функциональной активности пациентов после проведенной адъювантной химиолучевой терапии на фоне радиосенсибилизации локальной гипертермией, однако результаты статистически не значимы ($p > 0,05$).

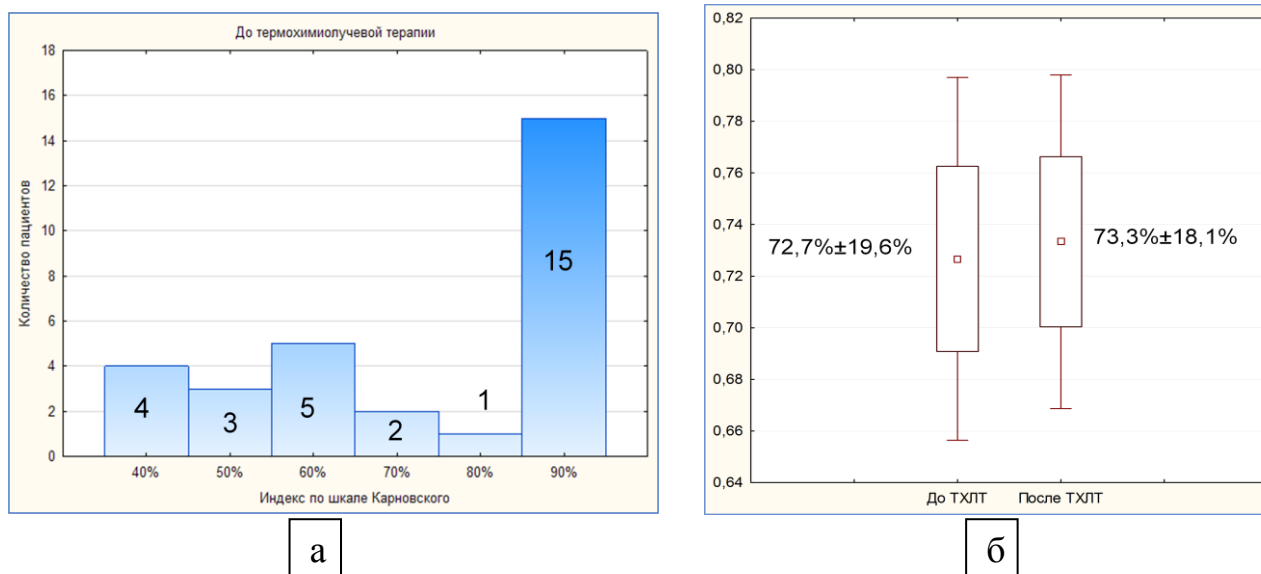


Рисунок 6 – Функциональная активность пациентов, получавших адъювантную термохимиолучевую терапию. а – до проведения курса АТХЛТ, б – в динамике до и после проведения курса АТХЛТ.

Выраженная общемозговая симптоматика при поступлении отмечалась у двух пациентов основной группы. При контрольной МРТ головного мозга с контрастированием диагностирован продолженный рост опухоли после оперативного вмешательства в сроки 5 и 11 недель после хирургического лечения. В последнем случае адъювантное лечение было отложено вследствие тромбозмболических осложнений после оперативного вмешательства. В обоих случаях химиолучевое лечение на фоне локальной гипертермии осуществлялось в сопровождении интенсивной противоотечной терапии. В том числе в одном случае осуществлялось введение маннитола в дни проведения локальной гипертермии.

Для купирования перифокального отека в процессе АТХЛТ всем пациентом назначался диакарб (по стандартной схеме), а также большей части пациентов потребовалось назначение глюкокортикоидов (дексаметазон) на фоне ингибиторов протонной помпы для профилактики осложнений. Всего введение дексаметазона с противоотечной целью потребовалось 24 (80%)

пациентам при проведении АТХЛТ. Суточная доза варьировала от 4 до 16 мг в сутки в зависимости от остаточного объема опухоли, выраженности перифокального отека и смещения срединных структур. Дексаметазон в суточной дозе 16 мг назначался пяти (16,7%) пациентам при смещении срединных структур более 5 мм. В процессе проведения лечения у подавляющего большинства пациентов отмечалось уменьшение перифокального отека, которое позволяло снизить дозу или полностью отменить глюкокортикоиды к концу курса АТХЛТ. Двум (6,7%) пациентам введение дексаметазона требовалось только в дни проведения химиотерапии. Характеристика пациентов основной группы в зависимости от потребности в глюкокортикоидах представлена на диаграмме (Рисунок 7).

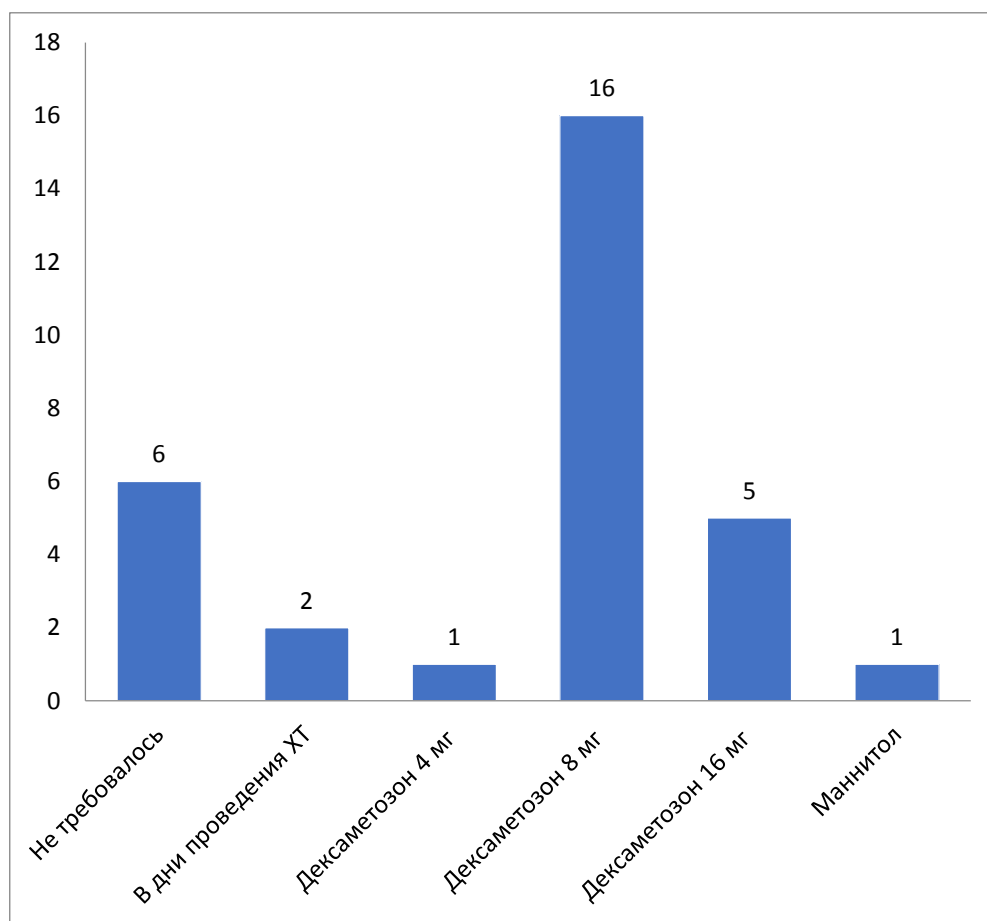


Рисунок 7 – Характеристика пациентов в зависимости от потребности во введении дексаметазона с противоотечной целью во время АТХЛТ

Динамика внутричерепной гипертензии на фоне проводимого лечения также подтверждалась изменениями, выявленными на глазном дне. При поступлении у 5 пациентов определялись остаточные явления застойных дисков зрительных нервов (у трех с двух сторон, у двух – односторонние изменения), у одного пациента – начальные явления застойных дисков зрительных нервов с двух сторон (прогрессирование процесса) и у одной пациентки – застойные диски зрительных нервов с двух сторон. У остальных пациентов признаков внутричерепной гипертензии на глазном дне не определялось. При осмотре глазного дна после завершения курса АТХЛТ во всех случаях отмечался регресс застойных явлений ДЗН на глазном дне, в том числе в случае продолженного роста опухоли на фоне проводимой терапии.

Оценка очаговой неврологической симптоматики до и после проведенной АТХЛТ показала, что в большинстве случаев выраженность неврологического дефицита не изменялась. Нарастание неврологической симптоматики отмечено у шести пациентов. В трех случаях явления носили преходящий характер, развились после курса химиотерапии и регрессировали после проведения сосудистой терапии (в двух случаях) и усиления противоотечной терапии (в одном случае). В трех случаях отмечалось стойкое нарастание неврологической симптоматики. В одном из этих случаев отмечался продолженный рост опухоли на фоне проводимого лечения, в результате терапия прервана на СОД 42 Гр вследствие неэффективности. У двух пациентов стойкое нарастание неврологической симптоматики не было связано с прогрессированием опухоли, характеризовалась появлением экстрапирамидной симптоматики в одном случае и нарастании расстройств поведения – в другом случае. У обоих пациентов в анамнезе отмечалась хроническая ишемия головного мозга. Выраженность неврологической токсичности не превышала I-II степени. Регресс очаговой неврологической симптоматики в виде уменьшения выраженности пирамидной симптоматики после АТХЛТ зафиксирован у двух пациентов, в виде нарастания силы в конечностях и регресса судорожного синдрома – у одного пациента. В результате функциональный статус у этих

пациентов увеличился с ИК 40% до ИК 60%. Характеристика пациентов основной группы в зависимости от динамики неврологической симптоматики представлена на диаграмме (Рисунок 8).

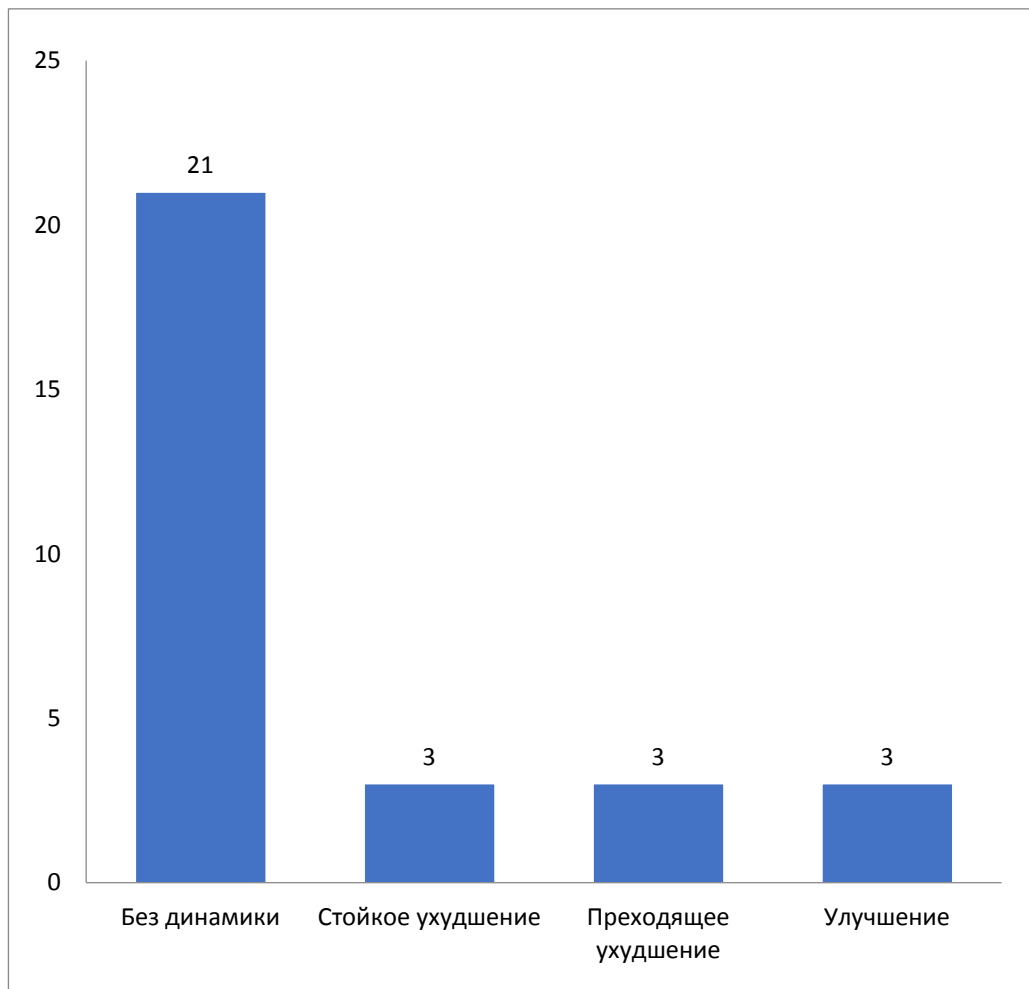


Рисунок 8 – Динамика неврологической симптоматики после проведения термохимиолучевой терапии

Побочные эффекты, связанные с проведением адъювантной химиолучевой терапии, в основной и контрольной группах оценены в сравнительном аспекте. При сравнении профилей токсичности термохимиолучевой и химиолучевой терапии в нашем исследовании статистически значимых различия обнаружены были только при оценке неврологической токсичности, что, возможно, обусловлено недостаточным количеством пациентов в группах (Таблица 6).

Таблица 6 – Токсичность адъювантной химиолучевой терапии у больных по группам

| Токсичность по шкале СТС-NCIC | | Группа I АТХЛТ (n=30) | Группа II АХЛТ (n=22) |
|----------------------------------|------------|--------------------------|--------------------------|
| Гастроинтестинальная токсичность | I-II ст. | 13,3% (4) | 36,4% (8) |
| | III-IV ст. | - | - |
| Гематологическая токсичность | I-II ст. | 33,3% (10) | 27,3% (6) |
| | III-IV ст. | 6,7% (2) | 4,5% (1) |
| Гепатотоксичность | I-II ст. | 43,3% (13) | 45,5% (10) |
| | III-IV ст. | - | - |
| Неврологическая токсичность | I-II ст. | 16,7% (5) | 45,5% (10) |
| | III-IV ст. | - | - |
| Инфекционные осложнения | I-II ст. | 10% (3) | 18,2% (4) |
| | III-IV ст. | 6,7% (2) | - |

Гастроинтестинальная токсичность в виде снижения аппетита, тошноты и рвоты I-II ст. в основной группе была зарегистрирована у четырех (13,3%) пациентов, в группе получавшей адъювантную химиолучевую терапию без радиосенсибилизации локальной гипертермией – у 8 (36,4%) пациентов. Несмотря на разницу в частоте возникновения более, чем в два раза, которая, наиболее вероятно, была связана с профилактическим назначением антиэметиков за 30 минут до приема темозоломида в основной группе, значения не являются статистически значимыми ($p > 0,05$). Гастроинтестинальной токсичности III-IV ст. в исследуемых группах зафиксировано не было.

Гематологическая токсичность в виде лейкопении I-II ст., тромбоцитопении I-II ст. и анемии I ст. наблюдалась в десяти (33,3%) случаях при АТХЛТ и в шести (27,3%) случаях – при АХЛТ. Лейкопения и тромбоцитопения III-IV ст. были диагностированы у двух (6,7%) пациентов в основной группе и у одного (4,5%) пациента – в контрольной группе. Как и

было отмечено выше, различия в гематологической токсичности во время АТХЛТ и АХЛТ не были статистически значимы ($p>0,05$). Клинически проявления гематологической токсичности III-IV ст. характеризовались повышенной кровоточивостью, микрогематурией, тромбоцитопенической пурпурой и в одном случае у пациента основной группы – формированием гематомы в ложе опухоли, потребовавшей выполнения оперативного вмешательства. Случаев развития фебрильной нейтропении не было. Пациентам проводилась коррекция показателей крови, химиотерапия темодалом в редуцированной дозе (в соответствии с рекомендациями производителя) продолжалась при абсолютном числе нейтрофилов не ниже 1500 в мкл и тромбоцитов – не ниже 100000 в мкл. Ни в одном случае не потребовалось отмены химиотерапии в связи с возникновением гематологической токсичности.

Гепатотоксичность I-II степени в виде повышения активности АЛАТ отмечалась у 13 (43,3%) пациентов основной и 10 пациентов (45,5%) контрольной группы. При повышении АЛАТ более, чем в 2,5 раза выше нормы, химиотерапия временно прекращалась, проводилась коррекция с назначением гепатопротекторов.

Анализ неврологической токсичности в исследовании показал, что частота возникновения неврологических осложнений при проведении АТХЛТ встречалась статистически значимо реже, чем при проведении АХЛТ ($p<0,05$). При этом неврологическая токсичность у пациентов контрольной группы в основном проявлялась нарастанием общемозговой симптоматики, в то время как для пациентов основной группы было характерно усугубление очаговой неврологической симптоматики как преходящего, так и стойкого характера. Проводилась коррекция с применением противоотечной и сосудистой терапии. Ни в одном случае не требовалось прерывания терапии в связи с развитием неврологической токсичности.

Инфекционные осложнения I-II ст. в виде обострения хронического пиелонефрита, бронхита, орофарингеального кандидоза после проведения

курса химиотерапии были выявлены в трех (10%) случаях в основной группе и в четырех (18,2%) случаях в контрольной группе, различия статистически не значимы ($p>0,05$). Пациентам назначалась антибактериальная и противогрибковая терапия на фоне основного лечения. После завершения курса АТХЛТ в течение месяца у двух пациентов возникли тяжелые инфекции (пневмония), потребовавшие госпитализации и назначения антибиотикотерапии. Оба пациента в течение курса лечения с противоотечной целью получали дексаметазон в дозе 16 мг в сутки внутримышечно. В контрольной группе инфекционных осложнений III-IV ст. не зарегистрировано. Возникновение тяжелых инфекционных осложнений в группе АТХЛТ, возможно, связано с большей выраженностью перифокального отека головного мозга на фоне более интенсивного локального воздействия на опухоль, и, соответственно, потребностью в высоких дозах дексаметазона, вызывающих иммуносупрессию.

Острые лучевые реакции на коже в зоне полей облучения наблюдались у всех больных, получавших АТХЛТ (Таблица 7). Аллопеция наблюдалась у 29 (96,7%) пациентов, в одном (3,3 %) случае наблюдалась лучевая реакция II степени. В контрольной группе пациентов кожные лучевые реакции I степени развились у 19 (86,4%) пациентов, II степени – у одного (4,5%) пациента. Более тяжелых острых лучевых повреждений кожи в исследовании не зарегистрировано. Различия в частоте возникновения кожных лучевых реакций статистически не значимы ($p>0,05$).

Таблица 7 – Локальные лучевые реакции и повреждения

| | Группа I | Группа II |
|----------------------------|------------|------------|
| Лучевая реакция I степени | 29 (96,7%) | 19 (86,4%) |
| Лучевая реакция II степени | 1 (3,3 %) | 1 (4,5%) |
| Термический ожог | 3 (10 %) | - |
| Ликворный свищ | 1 (3,3 %) | - |

Осложнения, связанные с гипертермией в виде ограниченных (до 2 см в диаметре) термических ожогов кожи I-II ст. в зоне воздействия активного электрода были диагностированы у трех (10%) пациентов и не вызвали ухудшения общего состояния пациентов. Лечение проводилось консервативно, прерывания или прекращения курса АТХЛТ не требовалось. Частота возникновения термических осложнений в исследовании не превышала показателей, характерных для проведения ВЧ-ГТ [8].

В одном случае при проведении АТХЛТ у пациента развилась несостоятельность послеоперационного рубца с формированием ликворного свища. Выполнено иссечение и ушивание ликворного свища, ликворея купирована, курс АТХЛТ завершен. Анамнестически выяснено, что после микрохирургического удаления опухоли у этого пациента в раннем послеоперационном периоде также отмечалось формирование ликворного свища, потребовавшее пластического закрытия.

Проведенная оценка переносимости показала, что одновременная адъювантная термохимиолучевая терапия не ухудшает функциональный статус пациентов, сопровождается регрессом общемозговой симптоматики и внутричерепной гипертензии. Нарастание очаговой неврологической симптоматики отмечалось в 20% случаев и у половины больных носило преходящий характер. При этом стойкое нарастание неврологического дефицита было обусловлено продолженным ростом опухоли в одном случае и у двух пациентов развивалось на фоне хронической ишемии головного мозга. При оценке частоты возникновения гематологической, неврологической и гепатотоксичности химиотерапии, а также инфекционных осложнений, в основной и контрольной группах статистически значимые различия были обнаружены только при анализе неврологической симптоматики. Такая ситуация, наиболее вероятно обусловлена, большей интенсивностью противоопухолевой терапии в группе пациентов, получавших АТХЛТ и небольшим количеством пациентов, включенных в исследование. Тяжелое инфекционное осложнение (внебольничная пневмония, потребовавшая

госпитализации), диагностированное у двух пациентов основной группы в течение месяца после завершения АТХЛТ, более вероятно, было обусловлено иммуносупрессией на фоне химиотерапии и высоких доз глюкокортикоидов, назначаемых с противоотечной целью. Возникновение у одного больного гематомы в ложе опухоли на фоне тромбоцитопении IV степени после завершения курса адъювантной термохимиолучевой терапии указывает на необходимость строгого контроля показателей крови после завершения курса АТХЛТ для предотвращения тяжелых осложнений.

Статистически значимых различий в частоте возникновения кожных лучевых реакций в группах химиолучевой и термохимиолучевой терапии не было. Возникновение ограниченных термических ожогов кожи I-II ст. в зоне воздействия активного электрода отмечено в 10% случаев и не требовало прерывания или прекращения курса лечения. Случай несостоятельности послеоперационного рубца с формированием ликворного свища у одного пациента на фоне гипертермии, определяет необходимость акцентировать внимание на наличии ранних послеоперационных осложнений при отборе пациентов на термохимиолучевое лечение.

3.3. Непосредственные результаты адъювантной термохимиолучевой и адъювантной химиолучевой терапии у больных глиобластомами головного мозга

Оценка непосредственных результатов адъювантной термохимиолучевой терапии у больных глиобластомами головного мозга проводилась через один месяц после завершения курса АТХЛТ на основании результатов МРТ головного мозга с контрастированием с использованием критериев RANO [120]. Поскольку непосредственные результаты лечения оценивались ранее 12 недель после завершения АХЛТ, когда прогрессированием в соответствии с критериями RANO считается только появление новых контрастируемых очагов вне поля облучения, результат лечения определялся как прогрессирование

процесса на основании совокупности нейровизуализационных и клинических данных (нарастание общемозговой и очаговой неврологической симптоматики на фоне стабильной дозы глюкокортикоидов).

Полная регрессия опухоли после проведения АТХЛТ была зарегистрирована – в восьми случаях (26,7%), в девяти случаях (30%) у пациентов диагностирована частичная регрессия, стабилизация процесса – в десяти случаях (33,3%), прогрессирование процесса – в трех случаях (10%) (Рисунок 9). В одном случае прогрессирование процесса диагностировано во время проведения курса химиолучевого лечения на фоне локальной гипертермии (СОД 42 Гр, 7 сеансов локальной гипертермии), в двух других случаях – выявлено без нарастания неврологического дефицита через месяц после завершения АТХЛТ при проведении контрольной МРТ головного мозга. В трех случаях – при выполнении контрольной МРТ головного мозга выявлены дополнительные контрастируемые очаги в пределах области облучения (Рисунок 14). При этом по результатам МРТ в динамике отмечалось уменьшение размеров кистозной части опухоли и регресс контрастируемых очагов. Результаты лечения оценены как псевдопрогрессирование и отнесены к стабилизации процесса в двух случаях, когда присутствовала остаточная опухоль, и к полной регрессии в одном случае, поскольку на послеоперационных снимках и МРТ в динамике остаточной опухоли не определялось.

Полная регрессия после проведения АТХЛТ наблюдалась у всех пациентов с радикальным характером оперативного вмешательства. В контрольной группе у пациентов, перенесших оперативное вмешательство в объеме тотальной резекции опухоли, в двух случаях результаты проведения АХЛТ оценены как прогрессирование процесса.

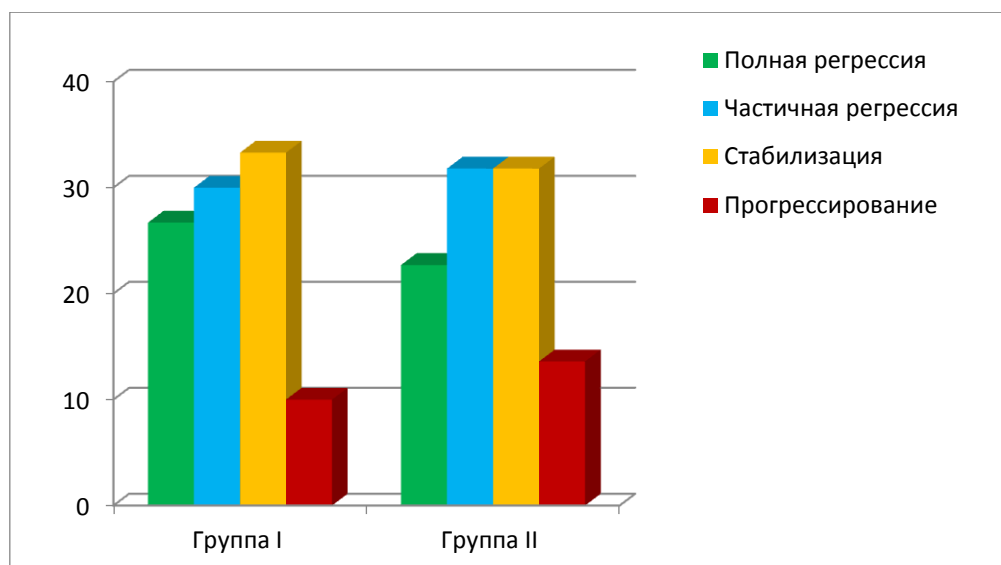


Рисунок 9 – Непосредственные результаты проведения АХЛТ

При сравнении с контрольной группой у пациентов, получивших термохимиолучевое лечение на фоне локальной гипертермии, чаще наблюдался объективный ответ и контроль роста опухоли (Таблица 8), однако различия статистически не значимы ($p > 0,05$).

Таблица 8 – Объективный ответ и контроль роста опухоли у больных ГБ после АТХЛТ и АХЛТ

| | Группа I (АТХЛТ) | Группа II (АХЛТ) |
|------------------------------|------------------|------------------|
| Объективный ответ (ПР+ЧР) | 17 (56,7%) | 12 (54%) |
| Контроль роста (ПР+ЧР+Стаб.) | 27 (90%) | 19 (86%) |

Клинические примеры непосредственных результатов АХЛТ с темозоломидом на фоне локальной гипертермии представлены на рисунках 10-14.

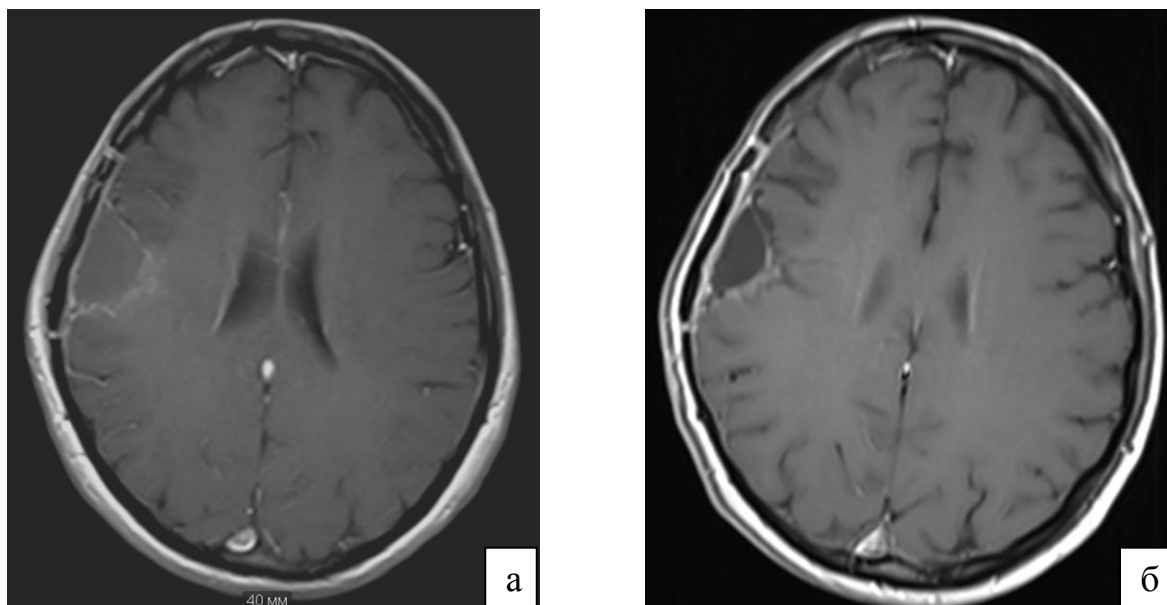


Рисунок 10 – Клинический пример полного регресса опухоли после АТХЛТ. Пациентка Ш., 39 лет, диагноз: Внутримозговая опухоль (глиобластома, G4, с мутацией в гене IDH) правой лобной доли. а – после хирургического лечения; б – после адъювантного курса термохимиолучевой терапии

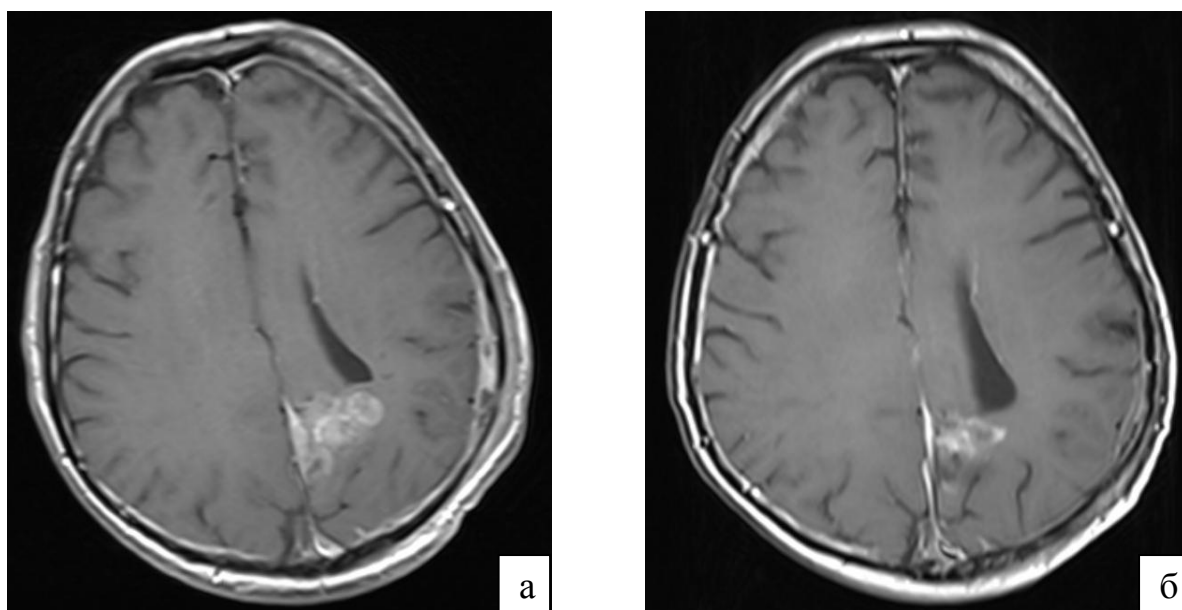


Рисунок 11 – Клинический пример частичного регресса опухоли после АТХЛТ. Пациент О., 60 лет, диагноз: Внутримозговая опухоль (мультиформная глиобластома, G4, без мутаций в гене IDH) левой затылочной доли. а – после хирургического лечения; б – после адъювантного курса термохимиолучевой терапии

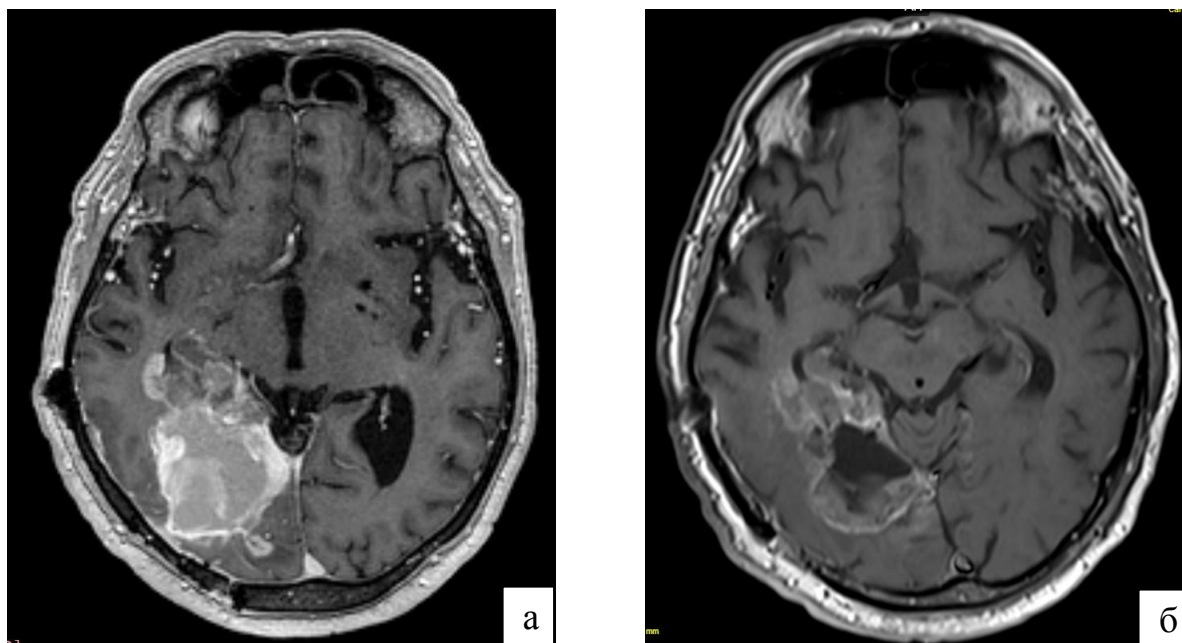


Рисунок 12 – Клинический пример стабилизации опухолевого процесса после АТХЛТ. Пациент Л., 71 года, диагноз: Внутримозговая опухоль (глиобластома, G4, без мутаций в гене IDH) затылочной и височной долей справа. а – после хирургического лечения; б – после адьювантного курса термохимиолучевой терапии

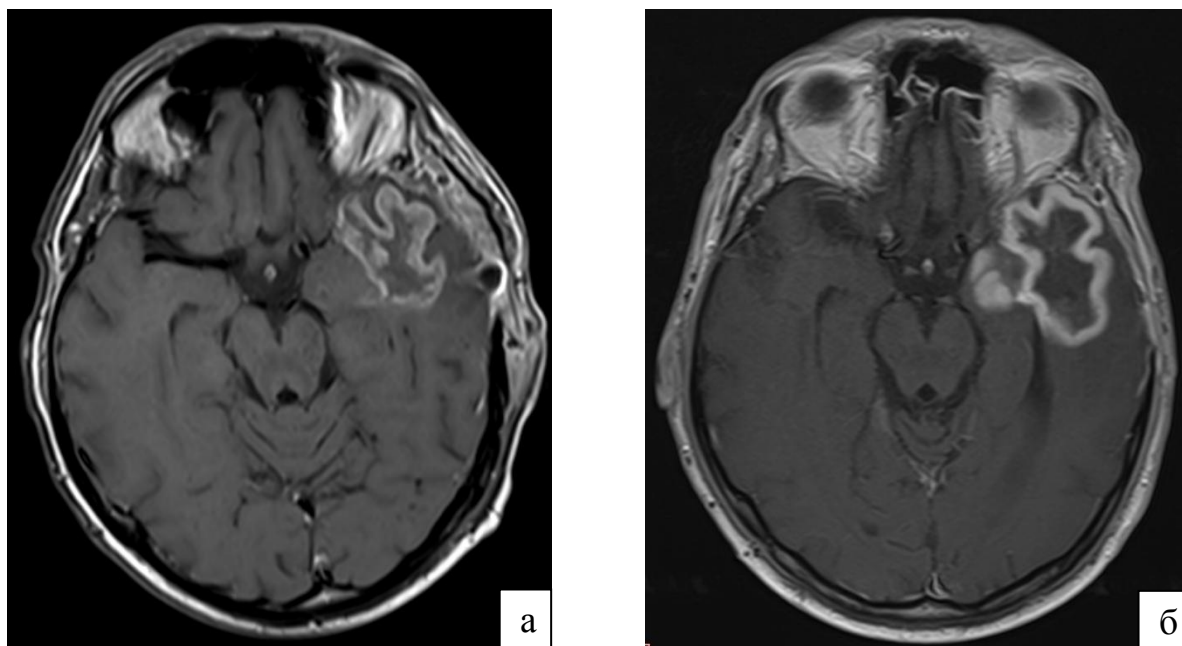


Рисунок 13 – Клинический пример прогрессирования опухоли после АТХЛТ. Пациент Р., 50 лет, диагноз: Внутримозговая опухоль (глиобластома, G4, без мутаций в гене IDH) левой височной доли. а – после хирургического лечения; б – после адьювантного курса термохимиолучевой терапии

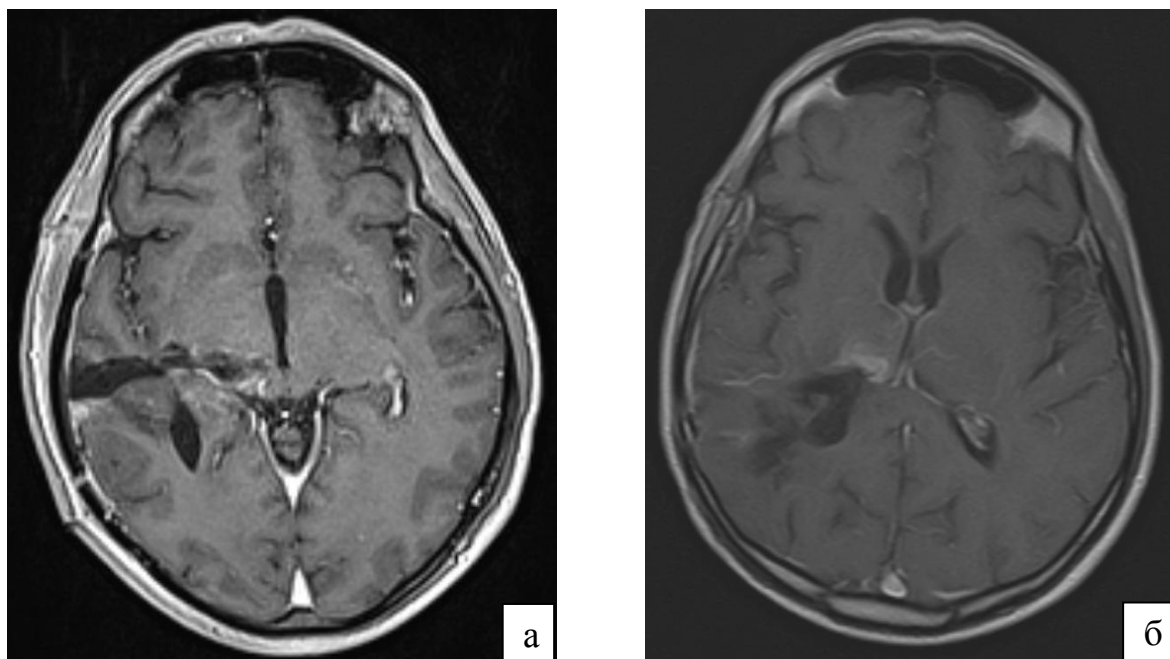


Рисунок 14 – Клинический пример псевдопрогрессии (полной регрессии) после АТХЛТ. Пациент Д., 60 лет, диагноз: Внутримозговая опухоль (глиобластома, G4, без мутаций в гене IDH) таламуса и подкорковых структур справа. Состояние после хирургического лечения. а – после хирургического лечения; б – после адъювантного курса термохимиолучевой терапии

Таким образом, после проведения адъювантной термохимиолучевой терапии по сравнению с адъювантной химиолучевой терапией у пациентов чаще наблюдался объективный ответ и контроль роста опухоли – в 17 (56,7%) и 27 (90%) случаях соответственно, однако различия в группах не были статистически значимы ($p > 0,05$). Кроме того, в основной группе у пациентов после тотального удаления опухоли непосредственно после адъювантной химиолучевой терапии во всех случаях отмечалась полная регрессия, в то время как в контрольной группе у двух пациентов после АХЛТ отмечалось прогрессирование процесса.

3.4. Непосредственные результаты комбинированного лечения больных глиобластомами головного мозга

После завершения адъювантного курса химиолучевой терапии все пациенты в исследовании продолжили АХТ темозоломидом до шести курсов. Оценка непосредственной эффективности комбинированного лечения проводилась через один месяц после завершения последнего курса АХТ. По различным причинам результаты комбинированного лечения не оценены у пяти пациентов в основной группе и двух пациентов в контрольной группе.

Двое пациентов из исследуемой группы вышли из-под наблюдения в связи со сменой места жительства. В течение двух месяцев после завершения курса сочетанной адъювантной химиолучевой терапии без признаков прогрессирования процесса умерло трое пациентов в основной группе и двое пациентов в контрольной группе. Один пациент через месяц после завершения АТХЛТ умер от обширной деструктивной пневмонии на фоне противоотечной терапии дексаметазоном в дозе 16 мг в сутки (из-за наличия остаточной опухоли больших размеров). Причины смерти остальных четырех пациентов не известны, в то же время, у всех из них наблюдались осложнения во время химиолучевой терапии. В одном случае у пациентки в основной группе была диагностирована нейтропения III ст. и тромбоцитопения IV степени без геморрагического синдрома и инфекционно-токсических осложнений. В двух случаях в контрольной группе и в одном случае в основной группе после проведения второго курса ХТ narосли расстройства поведения и психопатологическая симптоматика, на фоне хронической ишемии головного мозга.

Таким образом, непосредственные результаты комбинированного лечения оценены у 25 пациентов в основной группе и 20 пациентов в контрольной группе. Проведенный анализ показал, что после завершения комбинированного лечения в обеих группах уменьшилось количество пациентов с эффектом полной регрессии, частичной регрессии и стабилизации процесса за счет

увеличения частоты прогрессирования (Рисунок 15). Необходимо отметить, что частота прогрессирования опухоли после комбинированного лечения в основной группе была почти в 2 раза меньше, чем в группе контроля, однако различия не были статистически значимы ($p > 0,05$).

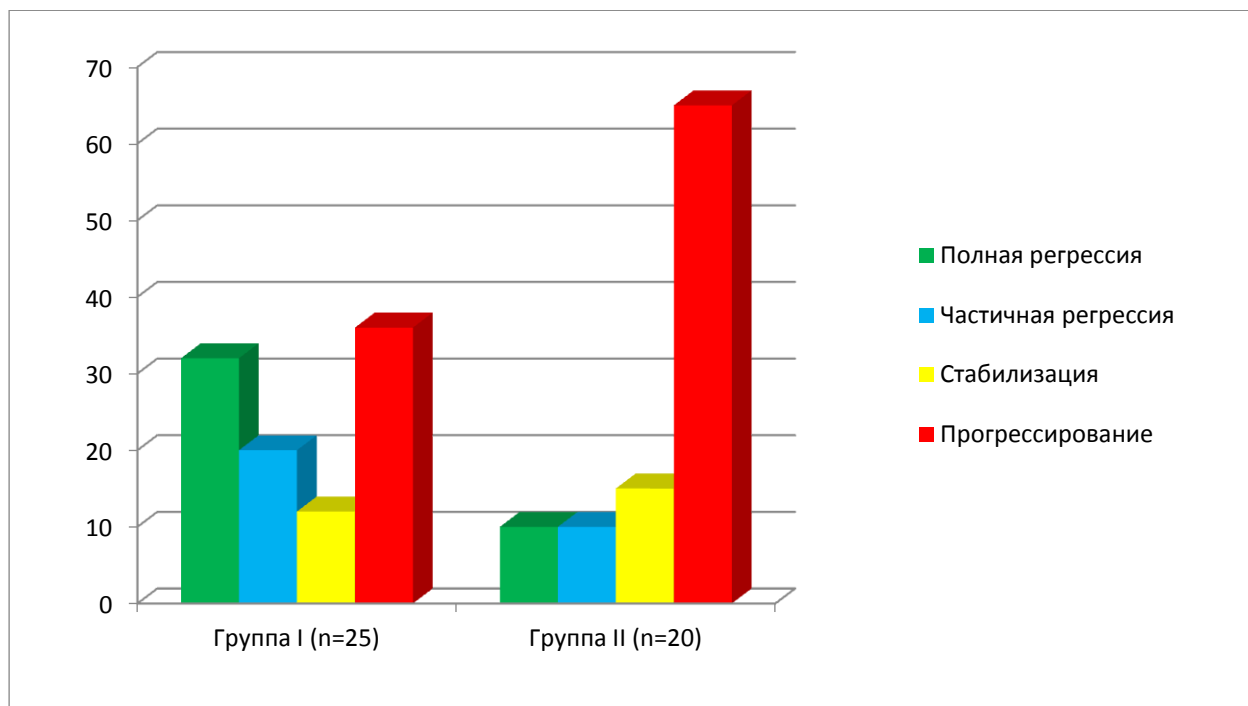


Рисунок 15 – Результаты проведения комбинированного лечения у пациентов с глиобластомами головного мозга

При сравнительной оценке частоты объективного ответа и контроля роста опухоли было обнаружено снижение этих показателей в динамике, как в основной группе, так и в контрольной (Таблица 9). В то же время, у пациентов, получавших АТХЛТ, после завершения комбинированного лечения объективный ответ отмечался в 2,6 раза чаще, а контроль роста опухоли – в 1,8 раз чаще (Таблица 9), чем у пациентов, получавших АХЛТ. Различия в частоте объективного ответа в группах являются статистически значимыми ($p < 0,05$).

Таблица 9 – Объективный ответ и контроль роста опухоли у больных ГБ после комбинированного лечения

| | Группа I (n=25) | Группа II (n=20) |
|------------------------------|--------------------|---------------------|
| Объективный ответ (ПР+ЧР) | 13 (52%) | 4 (20%) |
| Контроль роста (ПР+ЧР+Стаб.) | 16 (64%) | 7 (35%) |

Большая частота объективного ответа в основной группе связана с тем, что в отличие от пациентов контрольной группы, у которых отмечалось только прогрессирование опухоли в процессе комбинированной терапии, в основной группе имелась разнонаправленная динамика. Прогрессирование процесса после стабилизации, как непосредственного эффекта АТХЛТ, отмечалось в четырех случаях, после частичной регрессии опухоли – в трех случаях и в одном случае после полной регрессии. Положительная динамика в виде частичной регрессии опухоли после стабилизации процесса как непосредственного эффекта АТХЛТ (Рисунок 16) отмечалась в трех случаях и в виде полной регрессии опухоли (Рисунок 17) после частичной регрессии – в двух случаях.

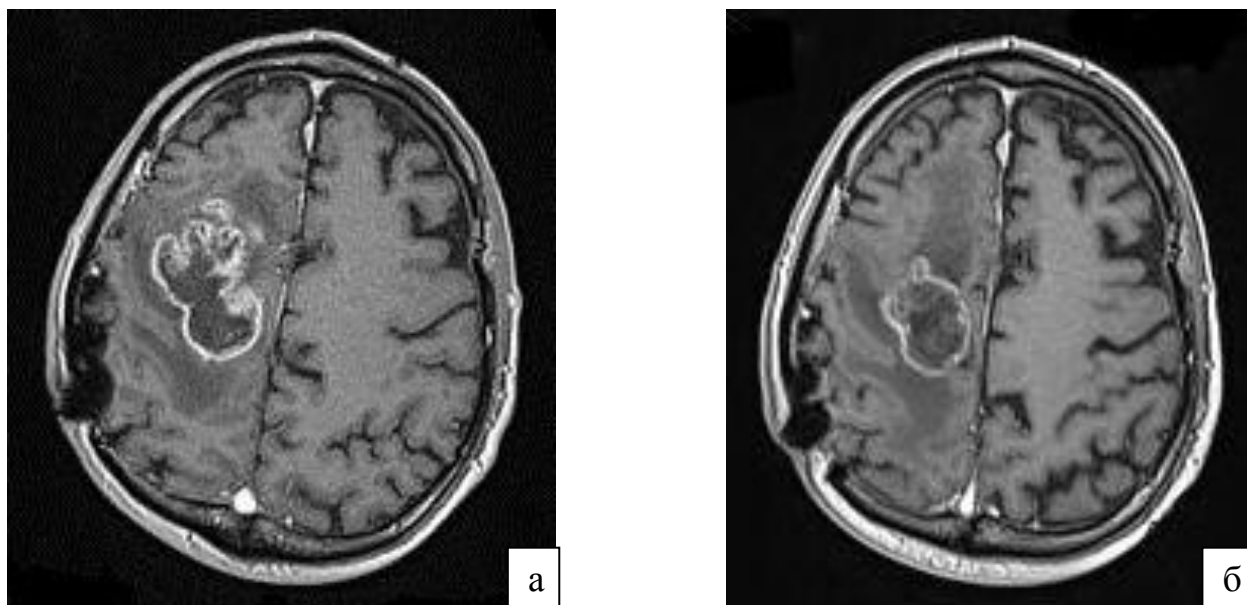


Рисунок 16 – Клинический пример частичной регрессии опухоли после стабилизации процесса как непосредственного эффекта АТХЛТ. Пациент X., 62 лет, диагноз: Внутримозговая опухоль (глиобластома, G4, без мутаций в гене IDH) правой теменной доли. Состояние после хирургического лечения. Продолженный рост. а – после проведения курса адъювантной термохимиолучевой терапии; б – после завершения комбинированного лечения

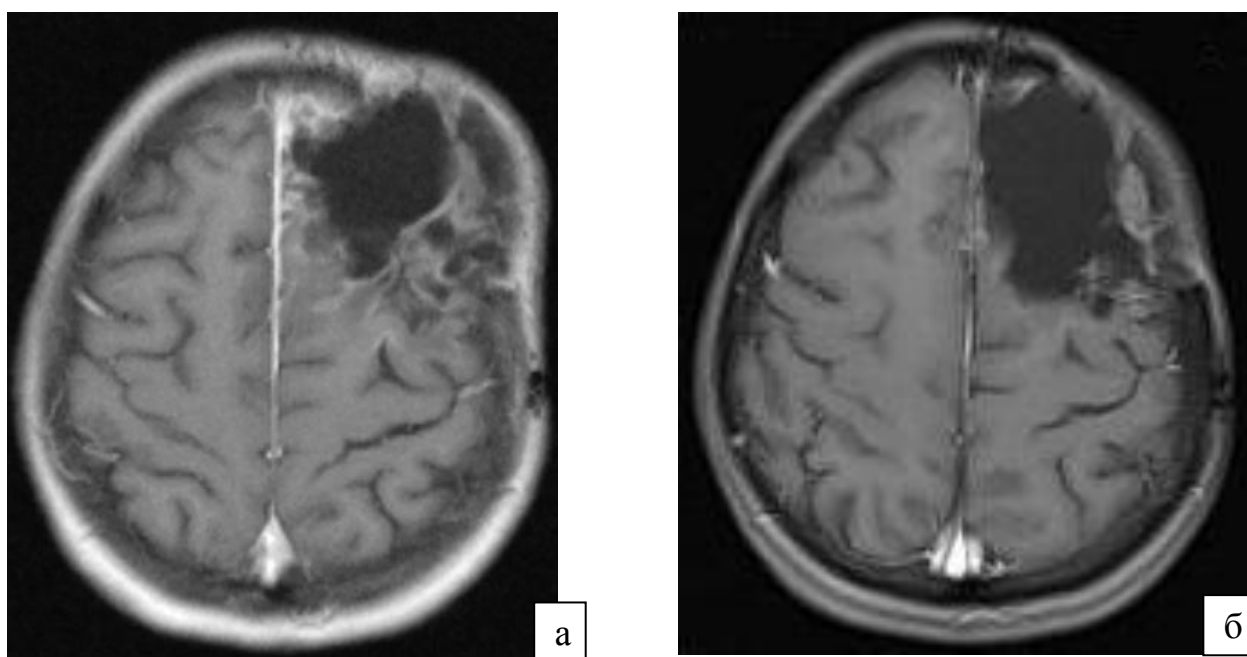


Рисунок 17 – Клинический пример полной регрессии опухоли после частичной регрессии как непосредственного эффекта АТХЛТ. Пациентка Г., 21 года, диагноз: Внутримозговая опухоль (глиобластома, G4, без мутаций в гене IDH) левой лобной доли. а – после проведения курса адъювантной термохимиолучевой терапии; б – после завершения комбинированного лечения

Таким образом, проведенный анализ результатов комбинированного лечения показал, что частота объективного ответа и контроля роста опухоли снижалась в динамике как в основной группе – до 52% и 64%, так и в контрольной группе – до 20% и 35% соответственно. При этом, различия в частоте объективного ответа в группах являются статистически значимыми, что может свидетельствовать о большей эффективности адъювантной химиолучевой терапии на фоне транскраниальной высокочастотной гипертермии.

3.5. Отдаленные результаты комбинированного лечения глиобластом головного мозга

В настоящее время сроки возникновения рецидивов (или продолженного роста) опухоли и общая выживаемость пациентов считаются наиболее значимыми критериями оценки эффективности адъювантной терапии ГБ головного мозга. Все пациенты, вошедшие в исследование, наблюдались в поликлиническом отделении Томского НИИ онкологии и регулярно обследовались в сроки: через месяц после завершения АТХЛТ, затем через каждые 3 месяца в течение двух лет и впоследствии через 6-12 месяцев. В случае нарастания общемозговой и очаговой неврологической симптоматики пациентам выполнялось внеочередное обследование. При неявке больного на прием в контрольные сроки, сведения о состоянии здоровья выяснялись у родственников или в онкологическом диспансере по месту жительства посредством запроса.

Сроки динамического наблюдения за пациентами составили от 4 до 51 месяцев в основной группе и от 3 до 55 месяцев в контрольной группе. Медиана наблюдения в основной группе составила 12 мес. (ДИ 95% 8,5 – 23 мес.), в контрольной группе – также 12 мес. (ДИ 95% 6,5 – 17,5 мес.).

За период наблюдения рецидивы зарегистрированы у 21 (70%) пациента в сроки от 2 до 34 месяцев после верификации заболевания в группе АТХЛТ и у 17 (77,3%) пациентов в сроки от 1 мес. до 50 мес. – в группе АХЛТ. В исследуемой группе рецидивы чаще всего регистрировались в сроки 6-12 месяцев, а в контрольной – в течение первых шести месяцев после начала лечения опухоли (Таблица 10). При сравнении сроков возникновения рецидивов в основной и контрольной группах статистически значимых различий обнаружено не было ($p>0,05$).

Таблица 10 – Анализ двухлетней общей и безрецидивной выживаемости больных глиобластомами головного мозга

| Время | Наблюдалось | Рецидивы | Умерло | Выживаемость в течение периода | |
|--------------------|-------------|----------|--------|--------------------------------|------------|
| | | | | Безрецидивная | Общая |
| Исследуемая группа | | | | | |
| 0-6 мес. | 30 | 5 | 2 | 79,4±7,5% | 93,3±4,6% |
| 6-12 мес. | 25 | 10 | 5 | 42,1±10% | 73±8,8% |
| 12-24 мес. | 18 | 5 | 5 | 14±8,3% | 41,4±12% |
| Контрольная группа | | | | | |
| 0-6 мес. | 22 | 10 | 5 | 51,6±11,1% | 77,3±8,9% |
| 6-12 мес. | 17 | 5 | 5 | 23,2±9,9% | 53,3±10,8% |
| 12-24 мес. | 11 | 0 | 7 | 23,2±9,9% | 19,4±8,7% |

Количество цензурированных случаев при оценке безрецидивной выживаемости в группе АТХЛТ составило 9 (30%) пациентов, в группе АХЛТ – 5 (22,73%), различия статистически не значимы. В основной группе цензурирование осуществлялось в сроки от 4-х до 51 месяца, и в двух случаях было связано со смертью пациентов от осложнений лечения без признаков прогрессирования процесса в сроки 4 и 8 месяцев от начала лечения. В остальных случаях цензурирование было обусловлено завершением клинического исследования. Медиана цензурирования данных при оценке безрецидивной выживаемости в группе АТХЛТ составила 7,5 мес. (ДИ 95% 6,0

– 11,5 мес.). Цензурирование при оценке безрецидивной выживаемости в контрольной группе выполнено в сроки от 3-х до 54 месяцев, и также в двух случаях было обусловлено смертью пациентов от осложнений через 3 и 4 месяца от начала лечения, а в трех случаях было обусловлено завершением клинического исследования. Медиана цензурирования в группе АХЛТ составила 5,5 мес. (ДИ 95% 3,3 – 33,3 мес.).

Медиана безрецидивной выживаемости в группе АТХЛТ составила 9,6 мес. (ДИ 95% 7,2 – 18,2 мес.), в группе АХЛТ – 6,3 мес. (ДИ 95% 4 – 11,7 мес.), однако различия статистически не значимы (Рисунок 18). В сроки свыше 24 мес. в основной группе наблюдается пять пациентов, у одного развился рецидив через 34 мес. после начала лечения. В группе АХЛТ свыше двух лет наблюдались четыре пациента, рецидив развился у двух пациентов – через 33 и 50 мес. после начала лечения.

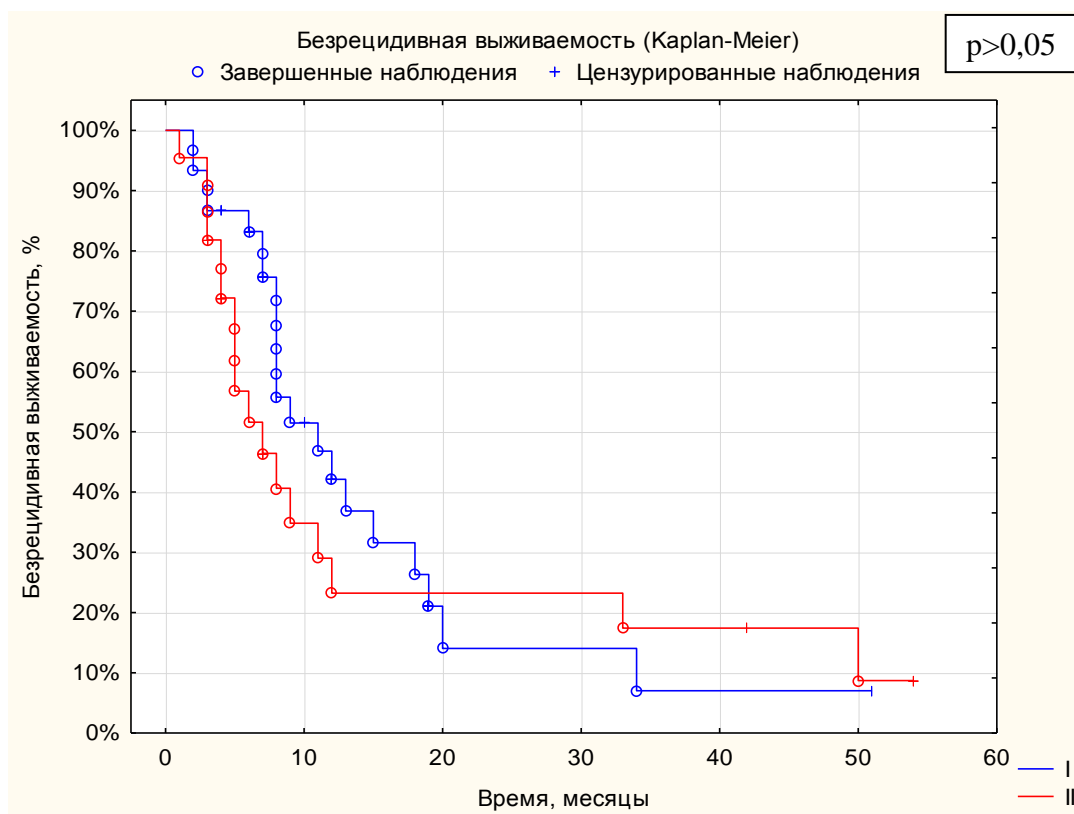


Рисунок 18 – Безрецидивная выживаемость пациентов с глиобластомами
головного мозга.

I – основная группа (АТХЛТ); II – контрольная группа (АХЛТ)

После диагностики рецидива заболевания специализированное лечение получили 11 (52,4%) пациентов. В этих случаях всем больным проводилась химиотерапия – бевацизумаб получили 4 пациента, ломустин – 3 пациента, повторный курс темозоломида – 2 пациента (более чем через год после завершения комбинированного лечения), по одному случаю – полихимиотерапия по схемам PCV и EP. Перед назначением химиотерапии в четырех случаях предварительно выполнялось оперативное вмешательство, в двух случаях – оперативное вмешательство с последующим повторным курсом АТХЛТ (в случае возникновения рецидива опухоли более, чем через год после завершения комбинированного лечения) и по одному случаю повторный курс термохимиолучевой терапии и лучевой терапии. Не проводилось специализированное лечение при диагностике рецидива процесса десяти (47,6%) пациентам вследствие низкого функционального статуса и/или распространенности процесса.

За период наблюдения в основной группе умерло 12 пациентов, в контрольной группе – 19 пациентов. Количество цензурированных случаев в основной группе составило 18 (60%) пациентов, в контрольной группе – 3 (13,6%) пациента, различия были статистически значимы. Цензурирование в исследуемой группе в основном было обусловлено завершением клинического исследования, и осуществлялось в сроки от 6 до 51 месяца. Медиана цензурирования в группе АТХЛТ составила 14,5 мес. (ДИ 95% 10 – 25 мес.).

В сроки 6 месяцев после начала лечения умерло двое пациентов в группе АТХЛТ без признаков прогрессирования и пять пациентов в группе АХЛТ – два пациента без прогрессирования и три пациента в связи с прогрессированием процесса (таблица 10). В сроки 6 – 12 месяцев летальный исход зарегистрирован у пяти пациентов, как в основной группе, так и в контрольной – в связи с рецидивом опухоли. Смерть пациентов от прогрессирования опухолевого процесса в сроки 12-24 мес. наступила у пяти пациентов в основной группе и семи пациентов в контрольной группе. В группе

АТХЛТ в сроки свыше 2-х лет летальных исходов не было. Наблюдаются четыре пациента без признаков прогрессирования процесса, и один пациент получил комбинированное лечение в связи с рецидивом опухоли через 34 мес. после начала лечения. В группе АХЛТ свыше двух лет наблюдались четыре пациента, умерло двое пациентов – через 36 и 55 мес. после начала лечения (Рисунок 19). Статистически значимых различий в сроках возникновения летальных исходов в группах не было, при этом общая выживаемость во все сроки в исследуемой группе была выше, чем в контрольной. Медиана общей выживаемости в группе адъювантной термохимиолучевой терапии составила 23 мес. (ДИ 95% от 11,6 мес., верхняя граница не достигнута), в группе адъювантной химиолучевой терапии – 12,7 мес. (ДИ 95% 6,5 – 17,8 мес.), различия статистически значимы (Рисунок 19).

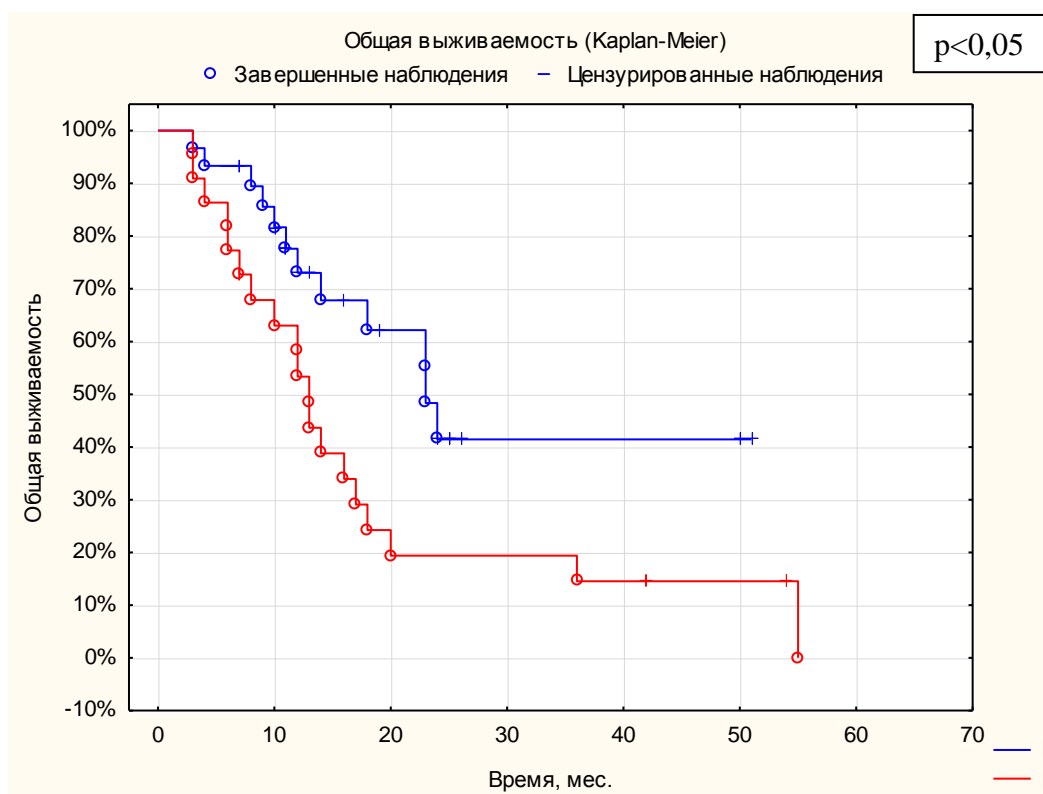


Рисунок 19 – Общая выживаемость пациентов с глиобластомами головного мозга. I – основная группа (АТХЛТ); II – контрольная группа (АХЛТ)

Анализ отдаленных результатов комбинированного лечения впервые диагностированных глиобластом показал, что радиосенсибилизация

транскраниальной высокочастотной гипертермией позволяет увеличить медиану безрецидивной выживаемости до 9,6 мес. (ДИ 95% 7,2 – 18,2 мес.), по сравнению с 6,3 мес. (ДИ 95% 4 – 11,7 мес.) в группе химиолучевой терапии, однако различия не были статистически значимыми ($p>0,05$). Сравнительная оценка общей выживаемости пациентов в группах статистически значимых различий в сроках возникновения летальных исходов не выявила, при этом общая выживаемость во все сроки наблюдения в исследуемой группе была выше, чем в контрольной. Медиана общей выживаемости в группе адъювантной термoxимиолучевой терапии была статистически значимо выше и составила 23 мес. (ДИ 95% от 11,6 мес., верхняя граница не достигнута), по сравнению с 12,7 мес. (ДИ 95% 6,5 – 17,8 мес.) в группе адъювантной химиолучевой терапии. Несмотря на высокий процент цензурирования в АТХЛТ, связанный с завершением клинического исследования, медиана наблюдения в исследуемой и контрольной группах не отличалась и, составила 12 мес., в то время как медиана цензурирования в группе адъювантной термoxимиолучевой терапии составила 14,5 мес. (ДИ 95% 10 – 25 мес.).

3.6. Влияние факторов прогноза на отдаленные результаты комбинированного лечения глиобластом головного мозга с применением адъювантной термoxимиолучевой терапии

Глиобластома головного мозга является безусловно фатальным заболеванием с неблагоприятным прогнозом. Однако, при одной и той же морфологической картине опухоли выживаемость пациентов может значительно различаться [57]. Как было отмечено ранее, существуют значимые клинические и молекулярно-генетические факторы прогноза при глиобластоме головного мозга. В нашем исследовании была проведена оценка выживаемости в зависимости от наиболее значимых факторов прогноза: возраста, функционального статуса, сроков до начала курса лучевой терапии, объема

проведенного оперативного лечения, а также метилирования промотора MGMT и наличия IDH мутации, характера лечения рецидива опухоли.

Возраст пациентов в группе исследования варьировал от 21 года до 71 года. Наиболее часто глиобластома была диагностирована в возрасте старше 50 лет (Рисунок 20), медиана составила 56 лет (95% ДИ 50 – 61 год).

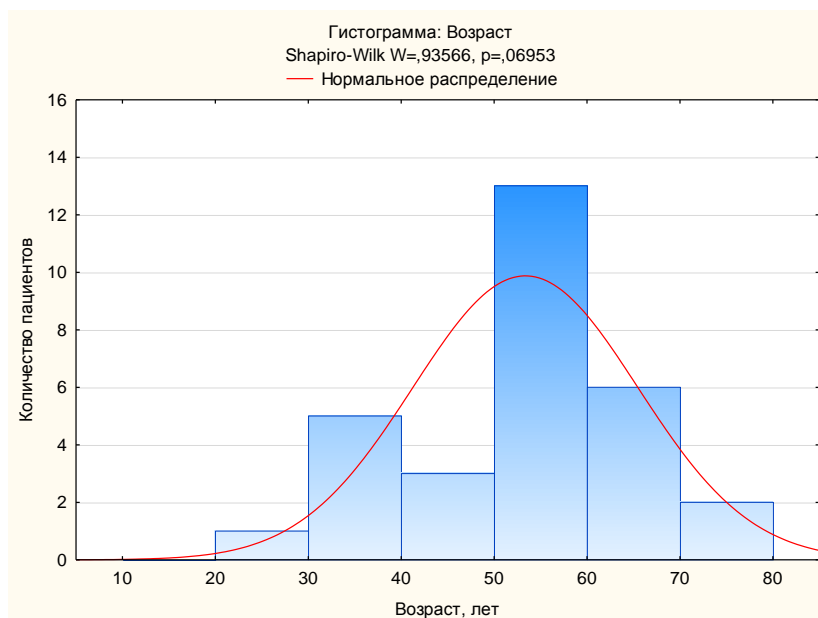


Рисунок 20 – Распределение пациентов основной группы по возрасту

При разбиении пациентов на группы менее 50 лет и 50 лет и старше статистически значимых различий в безрецидивной и общей выживаемости обнаружено не было (Рисунок 21). Однако отмечалась тенденция к увеличению безрецидивной и общей выживаемости в группе пациентов младше 50 лет. Отсутствие статистически значимых различий может быть обусловлено небольшим размером выборки, а также большим количеством цензурированных наблюдений при оценке общей выживаемости.

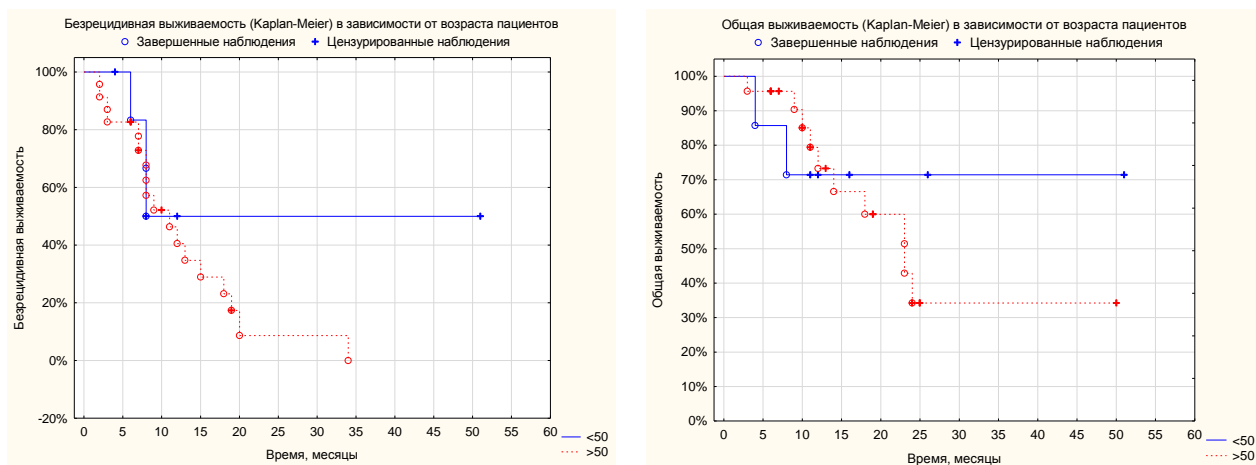


Рисунок 21 – Безрецидивная и общая выживаемость пациентов в зависимости от возраста пациентов

Оценка функциональной активности пациентов по шкале Карновского до начала адъювантной термохимиолучевой терапии показала, что уровень активности варьировал от 40% до 90% (Рисунок 22), распределение соответствовало нормальному. Значения индекса Карновского менее 70% были обусловлены неврологическим дефицитом – выраженной пирамидной симптоматикой (глубоким гемипарезом или гемиплегией) или нарушениями функций высшей нервной деятельности, требующими постоянного ухода. Среднее значение индекса Карновского у пациентов в группе исследования составило $72,7 \pm 3,6\%$.

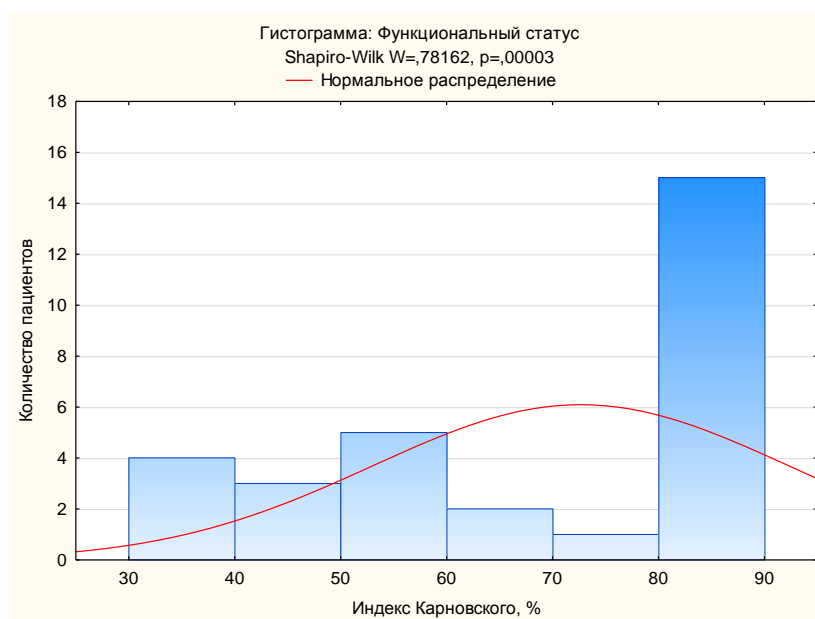


Рисунок 22 – Распределение пациентов основной группы по функциональному статусу

Учитывая небольшое количество наблюдений, пациенты основной группы были разбиты на две подгруппы – с индексом Карновского менее 70% и 70% и более. При оценке влияния функционального статуса на безрецидивную и общую выживаемость статистически значимых различий не было получено (Рисунок 23). Хотя, в подгруппе с индексом Карновского менее 70% имелась тенденция к увеличению безрецидивной выживаемости. Такая парадоксальная картина, более вероятно, была обусловлена скрытым течением рецидивной опухоли на фоне существующей неврологической симптоматики, и не отражает истинного увеличения безрецидивной выживаемости у пациентов этой подгруппы. Отсутствие статистически значимых различий общей выживаемости пациентов в зависимости от функционального статуса также может быть связано с большим числом цензурированных наблюдений.

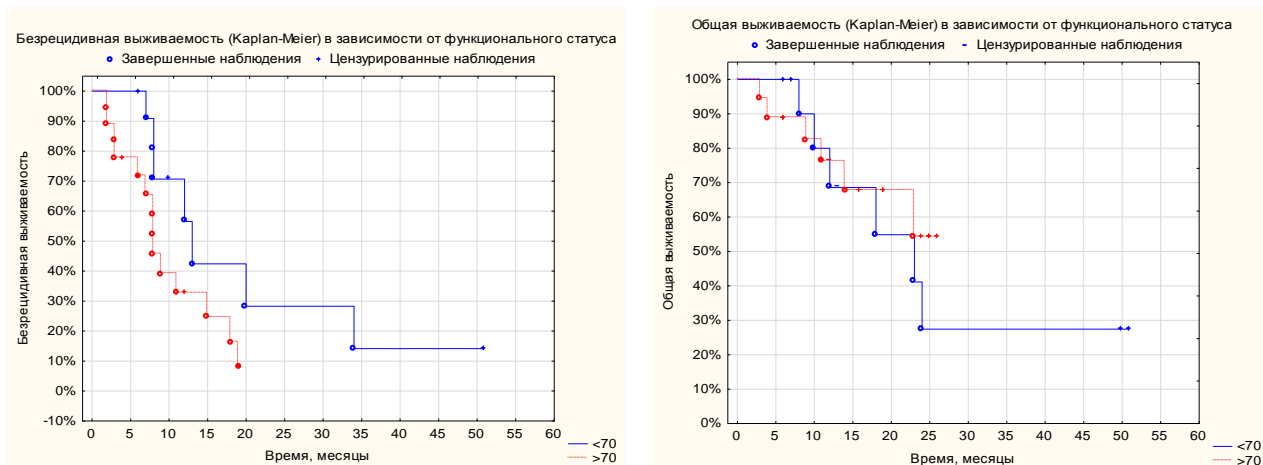


Рисунок 23 – Безрецидивная и общая выживаемость пациентов в зависимости функционального статуса пациентов до начала лечения

Степень резекции у пациентов в группе исследования оценивалась как парциальная резекция в 22 случаях, тотальная резекция произведена – в 8 случаях. Высокая частота парциальной резекции, была обусловлена отсутствием мультимодальной навигации в ходе оперативного вмешательства у некоторых пациентов, а также расположением опухоли в функционально значимых зонах у части больных. При оценке влияния объема оперативного вмешательства на безрецидивную и общую выживаемость статистически значимых различий обнаружено не было (Рисунок 24). Такая картина может быть обусловлена как более агрессивным действием АТХЛТ на остаточную опухоль, так и ошибкой, связанной с большим количеством цензурированных данных.

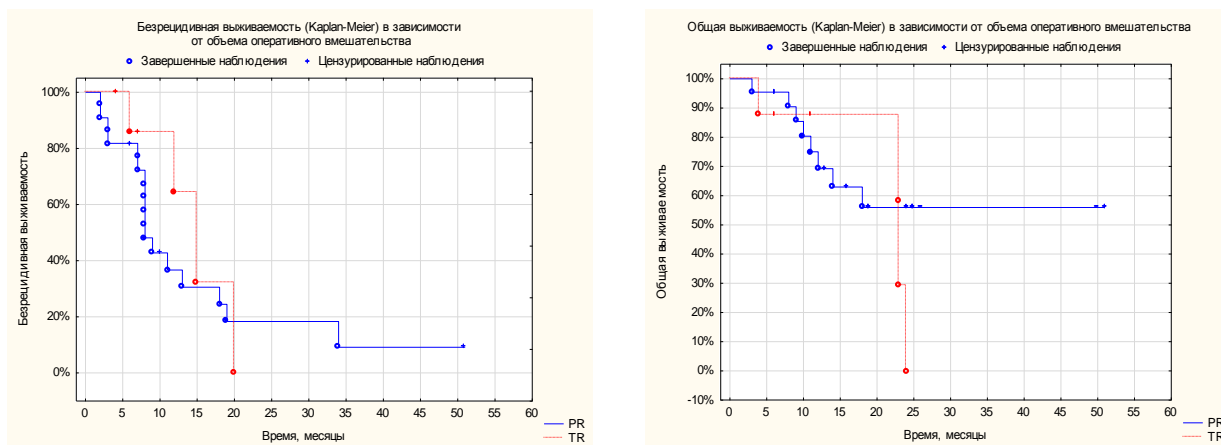


Рисунок 24 – Безрецидивная и общая выживаемость пациентов в зависимости объема проведенного оперативного вмешательства

Оценка метилирования промотора MGMT выполнена у 23 (76,7%) пациентов. Метилирование промотора было обнаружено в 13 случаях – 56,5 % оцененных больных. IDH-мутация была оценена у 24 пациентов, наличие мутации выявлено только в одном случае. Частота диагностирования метилирования MGMT и мутации IDH соответствует частоте встречаемости в популяции. При оценке влияния метилирования MGMT на безрецидивную и общую выживаемость статистически значимых различий обнаружено не было (Рисунок 25). Такая картина может быть обусловлена радио- и химиосенсибилизацией опухоли под действием локальной гипертермии.

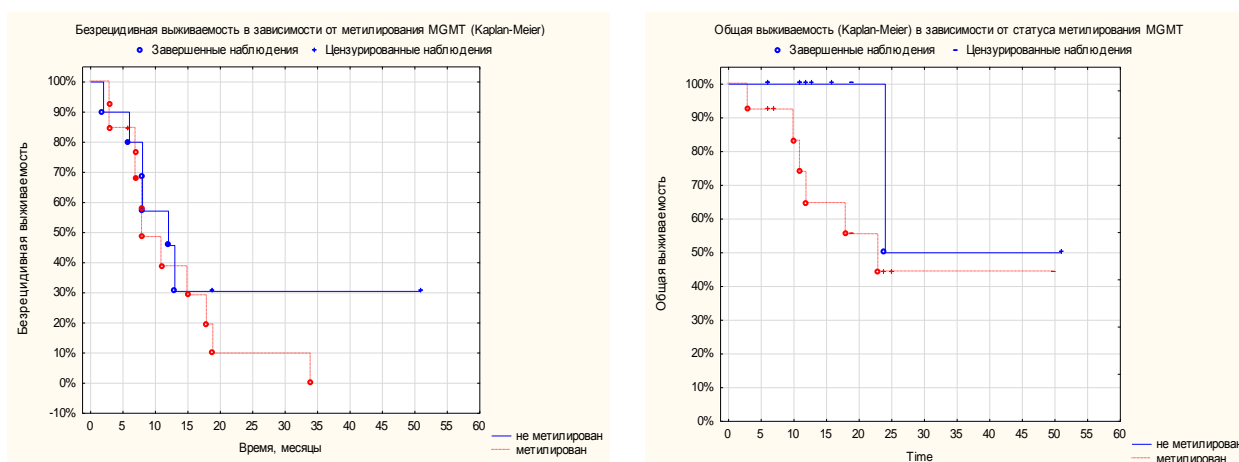


Рисунок 25 – Безрецидивная и общая выживаемость в зависимости от статуса метилирования промотора MGMT в опухоли

Влияние наличия мутации IDH в опухоли на выживаемость оценить не представляется возможным из-за малого количества наблюдений. В связи с завершением исследования единственный случай глиобластомы с наличием мутации IDH был цензурирован в сроки 12 мес. после оперативного вмешательства – на момент оценки пациентка жива без признаков рецидива опухоли.

Особенности проведения транскраниальной высокочастотной емкостной гипертермии с размещением охлаждаемого электрода над областью воздействия определяют необходимость оценки наличия или отсутствия дефекта костей черепа в качестве фактора прогноза. Это обусловлено тем, что кости черепа помогают поддерживать температурный гомеостаз мозга. Оперативное удаление большого фрагмента черепа увеличивает восприимчивость мозга к температуре внешней среды и приводит к понижению температуры мозга [64, 93]. В то же время, при снижении температуры кожи ниже 31-32°C, возникает гомеостатический ответ, который выражается спазмом сосудов кожи и уменьшением кровотока в подкожном слое под охлаждаемой зоной [117].

Резекционная трепанация черепа с формированием посттрепанационного дефекта костей черепа была выполнена 11 (36,7%) больным, одному из этих пациентов выполнялась изолированная подвисочная декомпрессия. Во всех случаях объем оперативного вмешательства соответствовал парциальной резекции опухоли. При анализе выживаемости в зависимости от наличия или отсутствия посттрепанационного дефекта черепа статистически значимых различий обнаружено не было (Рисунок 26). Полученные результаты могут свидетельствовать об адекватности гипертермии опухоли при наличии посттрепанационного дефекта костей черепа.

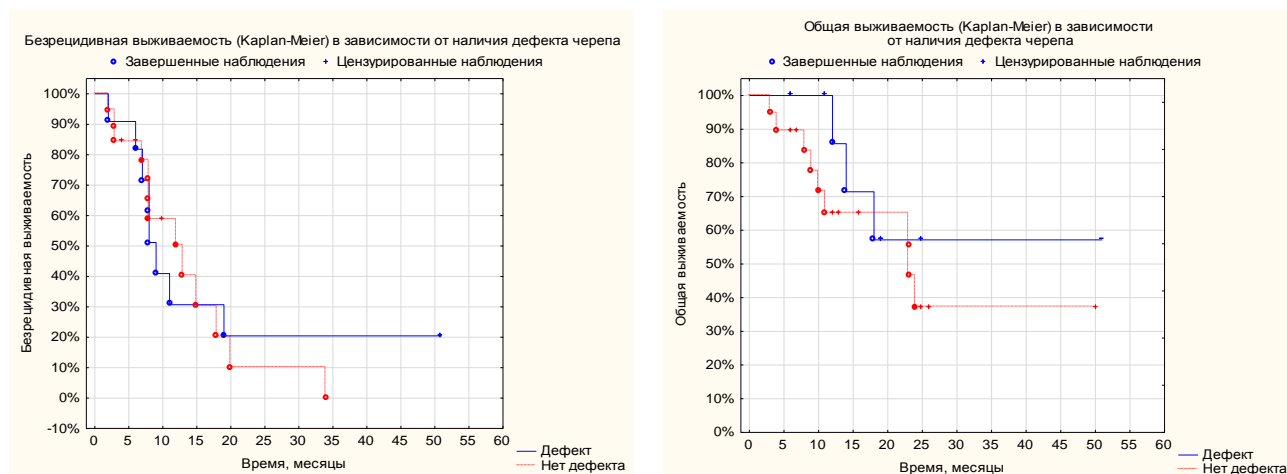


Рисунок 26 – Безрецидивная и общая выживаемость в зависимости от наличия или отсутствия посттрепанационного дефекта костей черепа

Медиана времени начала адъювантной термохимиолучевой терапии в исследовании от момента оперативного вмешательства составила 5,4 недель (95% ДИ 4,5 – 6,5 недель). При разбиении пациентов на подгруппы с началом адъювантной термохимиолучевой терапии менее, чем через 4 недели после оперативного вмешательства, 4-8 недель и более 4 недель – статистически значимых различий в общей и безрецидивной выживаемости обнаружено не было, однако имелась тенденция к увеличению безрецидивной и общей выживаемости в подгруппе пациентов с началом ЛТ более, чем через 8 недель. Учитывая этот фактор, пациенты в группе исследования были разбиты на 2 подгруппы – с началом АТХЛТ менее, чем через 6 недель после оперативного вмешательства и через 6 недель и более после операции. При оценке безрецидивной выживаемости было выявлено статистически значимое преимущество для пациентов ($p < 0,05$), у которых лучевая терапия начиналась через 6 недель и более после удаления опухоли (Рисунок 27). Медиана безрецидивной выживаемости при начале адъювантной термохимиолучевой терапии менее, чем через 6 недель после операции составила 8 мес., при более позднем начале адъювантной терапии – 12,8 мес.

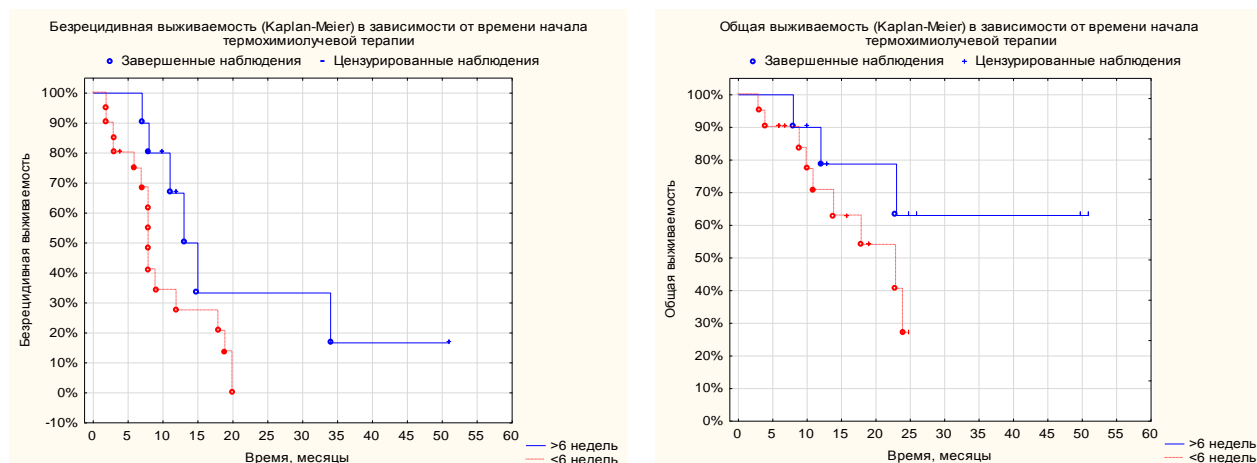


Рисунок 27 – Безрецидивная и общая выживаемость пациентов в зависимости от сроков начала адъювантной термохимиолучевой терапии

Полученные результаты соответствуют литературным данным и могут быть обусловлены как отбором пациентов с меньшей скоростью прогрессирования опухоли, так и уменьшением послеоперационной гипоксии в перифокальной области в указанные сроки [37, 55, 65, 119].

Прогрессирование процесса после проведения АТХЛТ было зарегистрировано у 21 (70%) пациента. После диагностики рецидива заболевания 11 (52,4%) пациентов получили специализированное лечение, 10 (47,6%) пациентов получали симптоматическую терапию вследствие низкого функционального статуса и/или распространенности процесса. Оценка отдаленных результатов в зависимости от характера лечения рецидива опухоли показала, что общая выживаемость пациентов, получивших специализированное лечение статистически значимо выше, чем у пациентов, получивших симптоматическое лечение при диагностике рецидива (Рисунок 28). Медиана общей выживаемости при специализированном лечении не достигнута, поскольку доля цензурирования составила 72,7%, медиана наблюдения составила 23,5 мес. (95% ДИ 11 – 25 мес.). Медиана общей выживаемости при симптоматическом лечении составила соответственно 13,1 мес. (95% ДИ 9,5 – 18,7 мес.)

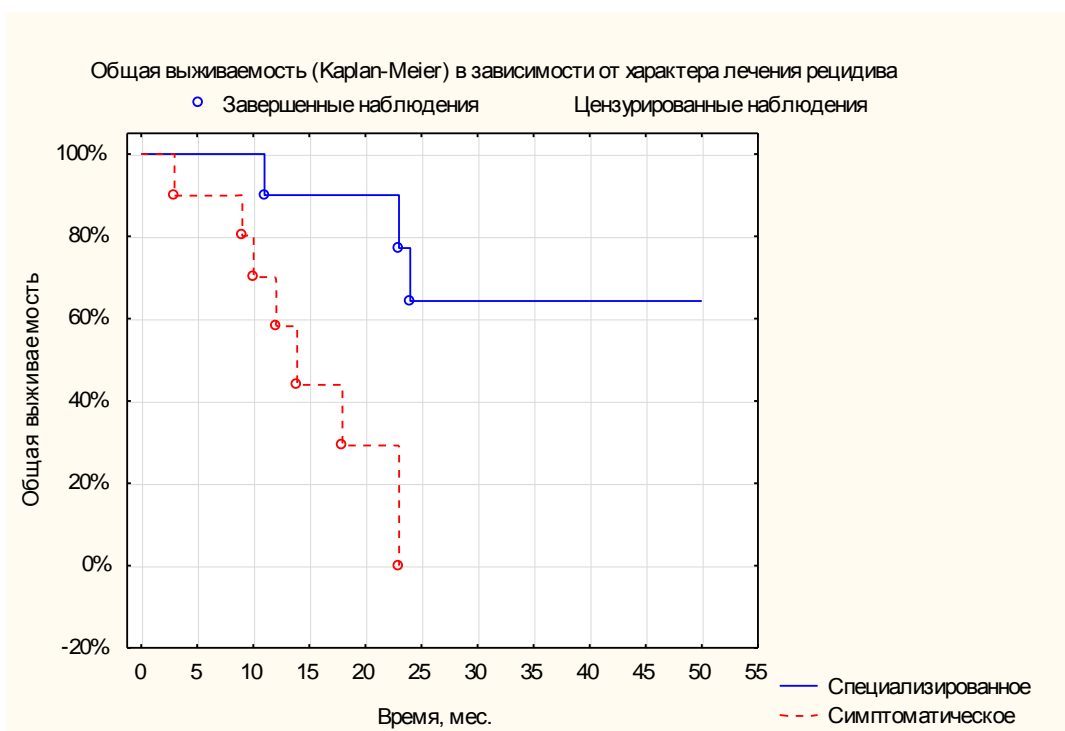


Рисунок 28 – Оценка общей выживаемости в зависимости от характера лечения рецидива опухоли

При этом статистически значимых различий в сроках диагностики первого рецидива у пациентов, получающих последующее специализированное и симптоматическое лечение – не было (Рисунок 29). Полученные результаты согласуются с литературными данными, в которых на большом клиническом материале отмечено статистически значимое увеличение выживаемости пациентов после проведения специализированного лечения рецидива глиобластомы [67, 78].

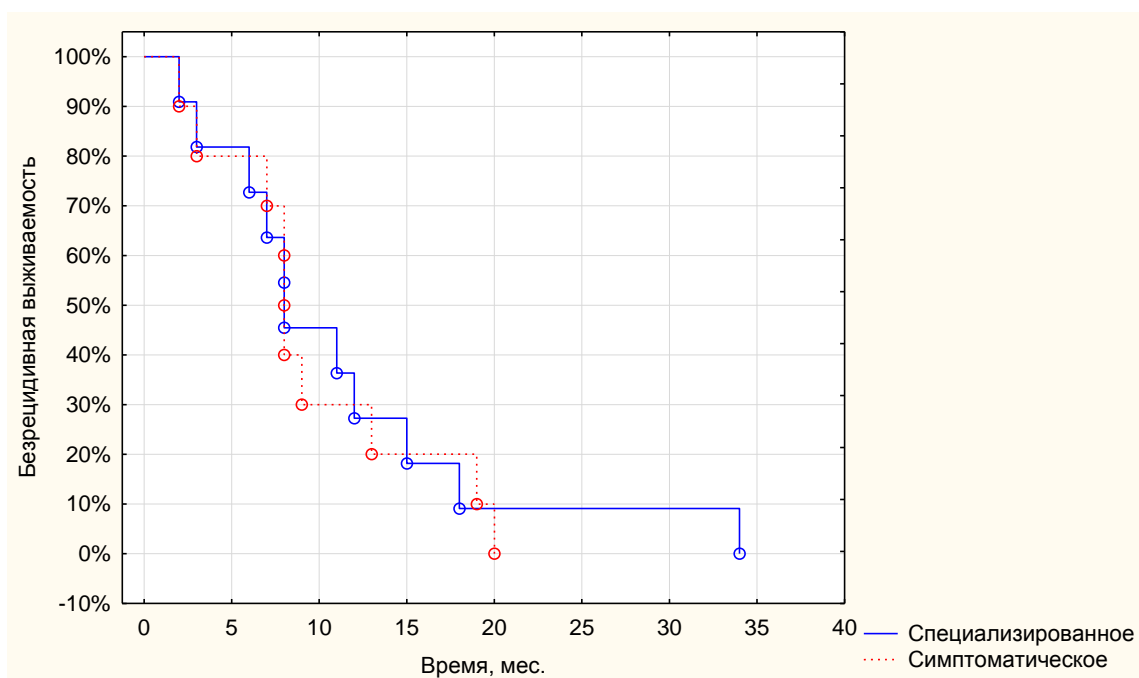


Рисунок 29 – Сроки возникновения первого рецидива пациентов, получавших специализированное и симптоматическое лечение рецидива

Таким образом, при оценке влияния наиболее значимых клинических и молекулярно-биологических факторов прогноза на отдаленные результаты комбинированного лечения пациентов с впервые выявленной глиобластомой, получавших радиосенсибилизацию транскраниальной высокочастотной гипертермией, статистически значимые различия в безрецидивной выживаемости были обнаружены только в зависимости от сроков начала адъювантной терапии после оперативного вмешательства, а в общей выживаемости – от характера лечения рецидива заболевания (специализированное или симптоматическое). Отсутствие отрицательного влияния резекционной трепанации черепа на хирургическом этапе лечения на отдаленные результаты комбинированного лечения свидетельствуют об адекватности гипертермии опухоли в условиях наличия посттрепанационного дефекта костей черепа. Обращает на себя внимание, что такие отрицательные факторы прогноза, как отсутствие метилирования промотора MGMT и частичная резекция опухоли, не оказывают влияния на общую и безрецидивную выживаемость пациентов в исследуемой группе. Такая картина

может свидетельствовать о преодолении радиорезистентности глиобластомы головного мозга под действием локальной гипертермии. Отсутствие статистически значимых различий при оценке других факторов прогноза может быть обусловлено небольшим размером выборки и большим количеством цензурированных наблюдений при оценке общей выживаемости.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Глиобластома головного мозга является наиболее частой и агрессивной первичной злокачественной опухолью центральной нервной системы. В то время как заболеваемость этой патологией по данным популяционных регистров разных стран составляет от 0,59 до 3,69 случаев на 100000 населения в год, эта опухоль характеризуется неуклонно прогрессирующим течением с очень низкой выживаемостью [71, 73, 108]. По данным популяционных регистров общая 1-, 2- и 3-летняя выживаемость составляет около 40%, 15% и 7-8% соответственно, а пятилетняя – варьирует от 0,05% до 5,5% пациентов [72, 111]. В рандомизированных клинических исследованиях, включающих пациентов с индексом Карновского более 70% и, соответственно, лучшим прогнозом, при применении современной мультимодальной терапии медиана общей выживаемости не превышает двух лет [20, 33, 92].

Невозможность выполнения радикального оперативного вмешательства при удалении глиобластом связана с инфильтративным ростом опухоли за пределы видимых границ и наличием опухолевых клеток в перифокальном отечном веществе головного мозга [21], а также функциональной значимостью мозговых структур, которая определяющей не только качество жизни пациентов, но и дальнейший прогноз [23]. Проведение адъювантной химиолучевой терапии с последующими курсами адъювантной химиотерапии темозоломидом при впервые выявленных глиобластомах позволяет статистически значимо увеличить выживаемость пациентов [90]. В то же время радиорезистентность опухоли и, развивающаяся в процессе лечения, химиорезистентность – не позволяют излечить пациента от этой патологии. Попытки преодоления радиорезистентности путем увеличения СОД, применения брахиотерапии и радиохирургического метода лечения не показали преимуществ перед стандартным режимом фракционирования [13, 18, 62, 123].

В настоящее время признано, что локальная гипертермия является идеальным радиосенсибилизатором [14, 15, 36, 42, 69, 77, 97]. В

многочисленных исследованиях III фазы было обнаружено усиление локального ответа и увеличение выживаемости пациентов с опухолями различных локализаций, получавших термолучевую терапию в сравнении с лучевой терапией [15]. На основании крупных клинических исследований, проведенных на пациентах со злокачественными опухолями головного мозга [59, 86], интерстициальная гипертермия с сопутствующей лучевой терапией, была разрешена для клинического применения. Однако, необходимость инвазивных вмешательств для установки нагревательных катетеров или антенн, увеличивающая риск осложнений, ограничила применение термолучевой терапии в лечении опухолей головного мозга.

Разработка систем для проведения глубокой высокочастотной ГТ позволила проводить неинвазивную транскраниальную ГТ пациентам с опухолями головного мозга. Однако, оценить эффективность этого метода сложно, поскольку в отдельных проспективных клинических исследованиях, включавших небольшое количество пациентов с рецидивными злокачественными глиомами, транскраниальная ВЧ-ГТ использовалась как «терапия спасения» и выживаемость оценивалась только от начала проведения гипертермии [27, 28, 122]. В современных системах для ВЧ-ГТ мониторинг температуры в ткани опухоли обеспечивается расчетным путем на основе измерения поглощенной энергии. При конструктивной простоте и легкости применения таких систем, в них существует ряд недостатков, одним из которых является возможность образования «горячих точек» в местах с высокой диэлектрической контрастностью тканей [9, 51, 74]. В то же время, нормальное вещество головного мозга обладает высокой чувствительностью к гипертермии. Гипертермия при температуре 42-42,5°C в течение 40-60 минут вызывает в нормальной нервной ткани необратимые изменения [118, 124]. Таким образом, низкая термотолерантность нормального вещества головного мозга определяет необходимость исследования безопасности применения локальной транскраниальной высокочастотной гипертермии.

Целью нашего исследования явилось изучение безопасности, переносимости и эффективности комбинированного лечения с использованием транскраниальной локальной высокочастотной гипертермии у больных с впервые диагностированными глиобластомами головного мозга.

Для достижения указанной цели были поставлены и решены следующие задачи:

- разработана и клинически апробирована методика комбинированного лечения впервые диагностированных глиобластом головного мозга, включающая адъювантную химиолучевую терапию на фоне транскраниальной локальной гипертермии;
- выполнена оценка безопасности и адекватности транскраниальной высокочастотной гипертермии опухолей головного мозга с использованием гетерогенного фантома, включающего модели опухоли, нормального вещества головного мозга и ликвора;
- изучена переносимость одновременной адъювантной термохимиолучевой терапии по сравнению с адъювантной химиолучевой терапией по результатам оценки лучевых реакций, токсичности химиотерапии и локальных осложнений;
- проведен сравнительный анализ непосредственных результатов и отдаленных результатов комбинированного лечения больных с впервые диагностированной глиобластомой головного мозга, получавших адъювантную химиолучевую терапию и адъювантную термохимиолучевую терапию;
- изучено влияние клинических и молекулярно-генетических факторов прогноза на отдаленные результаты комбинированного лечения, включающего одновременную химиолучевую терапию с темозоломидом на фоне транскраниальной высокочастотной гипертермии у больных с впервые диагностированными глиобластомами головного мозга.

В рамках исследования был разработан и изготовлен гетерогенный фантом, моделирующий реальные электрические свойства нормального вещества головного мозга, жизнеспособной глиальной опухоли и ликвора. С

учетом рекомендованного производителем пошагового повышения мощности были выбраны 3 сеанса реального курса ГТ (3-й, 5-й и 7-й сеанс) как наиболее показательные и выполнены измерения нагрева различных тканей в разработанном фантоме. Поверхность электродов во время сеансов гипертермии, в соответствии с рекомендациями производителя, охлаждалась посредством циркуляции деионизированной воды с температурой 16 °С. Результаты термометрии фиксировались для каждой отдельной ступени повышения мощности в каждом сеансе ГТ.

В рамках клинического исследования в условиях Томского НИИ онкологии специализированное лечение получили 52 пациента с впервые выявленными ГБ головного мозга в период с 2005 по 2017 гг. В послеоперационном периоде все больные получали дистанционную гамма-терапию в стандартном режиме фракционирования дозы (РОД 2 Гр) до СОД 60 Гр на фоне 2-х курсов химиотерапии Темозоломидом в РД 200 мг/м² в режиме 5/28. Дозиметрическое планирование осуществлялось с использованием спиральной компьютерной томографии в системе дозиметрического планирования Хю. Лучевая терапия проводилась на гамма-терапевтическом аппарате Theratron Equinox, 1,25 МэВ. Для проведения локальной транскраниальной высокочастотной гипертермии использовалась гипертермическая система Celsius TCS. Сеансы ГТ проводились 2 раза в неделю перед сеансом лучевой терапии, начиная со второй недели курса лучевой терапии (всего 10 сеансов).

В соответствии с поставленными задачами, пациенты разделены на две группы. В группу исследования (I группа) включено 30 пациентов, получавших адъювантную химиолучевую терапию на фоне радиосенсибилизации локальной транскраниальной гипертермией. Ретроспективно проведена оценка результатов лечения 22 пациентов, получавших адъювантное химиолучевое лечение с темозоломидом без локальной гипертермии, которые вошли в контрольную группу (II группа). Переносимость и эффективность лечения исследовалась в двух группах в сравнительном аспекте.

Полученные результаты термометрического исследования с использованием разработанного гетерогенного фантома показали, что при проведении высокочастотной гипертермии на аппарате Celsius TCS отсутствуют «горячие точки» (максимумы электромагнитного поля) на границе раздела тканей с диэлектрическими свойствами вещества головного мозга, ликвора и глиальной опухоли. Область, соответствующая модели жизнеспособной глиомы нагревалась больше, чем модели нормальных тканей головного мозга. С учетом конвекционных потерь в живых тканях, которые снижают температуру при локальной гипертермии до 50% [81], достигнутая температура в фантомах нормального вещества головного мозга и ликвора не превысила уровня термотолерантности. Предельный нагрев модели опухоли составил 41 °С – 42 °С, в то время как модели нормальных тканей нагрелись только до температуры 39 °С – 40 °С, которая является безопасной для вещества головного мозга [113, 118, 124]. Результаты модельных измерений в рамках предложенного производителем протокола локальной гипертермии опухолей головного мозга с использованием аппарата Celsius TCS показали, что проведение транскраниальной высокочастотной гипертермии является безопасным методом, при этом температура в опухоли соответствует диапазону радиосенсибилизации [15].

При оценке переносимости адъювантной термохимиолучевой терапии по сравнению с адъювантной химиолучевой терапией было обнаружено, что радиосенсибилизация локальной гипертермией не ухудшает функциональный статус пациентов. В процессе термохимиолучевого лечения отмечался регресс общемозговой симптоматики и внутричерепной гипертензии. Усугубление неврологического дефицита отмечалось в 20% случаев и у половины больных носило преходящий характер. При этом стойкое нарастание неврологического дефицита было обусловлено продолженным ростом опухоли в одном случае, а у двух пациентов развивалось на фоне хронической ишемии головного мозга.

Токсичность химиотерапии в группах оценивалась по шкале CTC-NCIC. Гастроинтестинальная токсичность I-II ст. в основной группе была

зарегистрирована у 13,3% пациентов, по сравнению с 36,4% в группе контроля, различия статистически не значимы ($p>0,05$). Гастроинтестинальной токсичности III-IV ст. в исследовании зафиксировано не было. Гематологическая токсичность I-II ст. наблюдалась в 33,3% случаев при термохимиолучевой терапии и в 27,3% случаев – при химиолучевой терапии. Лейкопения и тромбоцитопения III-IV ст. – в 6,7% случаев в группе исследования и в 4,5% случаев – в группе контроля. Различия в частоте возникновения гематологической токсичности в группах не были статистически значимы ($p>0,05$). Гематологическая токсичности III-IV ст. клинически проявлялась повышенной кровоточивостью, микрогематурией, тромбоцитопенической пурпурой и в одном случае у пациента основной группы после завершения курса термохимиолучевой терапии – формированием гематомы в ложе опухоли, потребовавшей выполнения оперативного вмешательства. Ни в одном случае не потребовалось отмены химиотерапии в связи с возникновением гематологической токсичностью. Гепатотоксичность I-II степени отмечалась у 43,3% пациентов основной группы и 45,5% пациентов контрольной группы, различия статистически не значимы ($p>0,05$). Анализ неврологической токсичности показал, что частота увеличения неврологического дефицита при адъювантной термохимиолучевой терапии была статистически значимо реже ($p<0,05$), чем при адъювантной химиолучевой терапии. При этом неврологическая токсичность у пациентов контрольной группы в основном проявлялась нарастанием общемозговой симптоматики, в то время как для пациентов группы исследования было характерно усугубление очаговой неврологической симптоматики как преходящего, так и стойкого характера. Однако, выраженность неврологической токсичности не превышала I-II степени и не требовала прекращения курса АТХЛТ. Инфекционные осложнения I-II ст. были выявлены в 10% случаев в основной группе и в 18,2% случаев в контрольной группе, различия статистически не значимы ($p>0,05$). Тяжелые инфекционные осложнения (внебольничная пневмония), которые диагностированы у двух

пациентов из основной группы в течение месяца после завершения АТХЛТ, более вероятно, были обусловлены иммуносупрессией на фоне химиотерапии и высоких доз дексаметазона, назначаемых для купирования перифокального отека и снижения внутричерепной гипертензии. В контрольной группе инфекционных осложнений III-IV ст. не зарегистрировано.

Лучевые реакции в группах оценивались по шкале RTOG/EORTC в сравнительном аспекте. Статистически значимых различий в частоте возникновения кожных лучевых реакций в группах адъювантной химиолучевой и адъювантной термохимиолучевой терапии не было. Возникновение ограниченных термических ожогов кожи I-II ст. в зоне воздействия активного электрода отмечено в 10% случаев (3 пациента) и не требовало прерывания или прекращения курса лечения. У одного пациента развилась несостоятельность послеоперационного рубца с формированием ликворного свища после проведения адъювантной термохимиолучевой терапии, при этом в раннем послеоперационном периоде также отмечалась расхождение послеоперационного рубца. Полученное осложнение свидетельствует о необходимости акцентировать внимание на наличии ранних послеоперационных осложнений при отборе пациентов на адъювантную термохимиолучевую терапию.

Полученные результаты непосредственной эффективности адъювантной химиолучевой терапии показали, что радиосенсибилизация локальной транскраниальной высокочастотной гипертермией в комбинированном лечении больных с впервые диагностированными глиобластомами головного мозга позволяет достичь объективного ответа в 56,7% случаев и контроля роста опухоли в 90% случаев, по сравнению с 54% и 86% в контрольной группе соответственно, различия статистически не значимы ($p > 0,05$). После завершения курса адъювантной химиолучевой терапии все пациенты в исследовании продолжили адъювантную химиотерапию темозоломидом до шести курсов. Оценка непосредственной эффективности комбинированного лечения проводилась через один месяц после завершения последнего курса

АХТ. По различным причинам результаты комбинированного лечения не оценены у пяти пациентов в основной группе и двух пациентов в контрольной группе. В течение двух месяцев после завершения курса адъювантной химиолучевой терапии без признаков прогрессирования процесса умерло трое пациентов в основной группе и двое пациентов в контрольной группе. Двое пациентов из группы исследования вышли из-под наблюдения в связи со сменой места жительства. Таким образом, непосредственные результаты комбинированного лечения оценены у 25 пациентов в основной и 20 пациентов в контрольной группах. Проведенный анализ результатов комбинированного лечения показал, что частота объективного ответа и контроля роста опухоли снижалась в динамике как в группе АТХЛТ – до 52% и 64%, так и в группе АХЛТ – до 20% и 35% соответственно. При этом, различия в частоте объективного ответа в группах являются статистически значимыми ($p < 0,05$), что может свидетельствовать о большей эффективности адъювантной химиолучевой терапии на фоне транскраниальной высокочастотной гипертермии.

Анализ отдаленных результатов комбинированного лечения впервые диагностированных глиобластом показал, что радиосенсибилизация транскраниальной высокочастотной гипертермией позволяет увеличить медиану безрецидивной выживаемости до 9,6 мес. (ДИ 95% 7,2 – 18,2 мес.), по сравнению с 6,3 мес. (ДИ 95% 4 – 11,7 мес.) в контрольной группе, однако различия статистически не значимы ($p > 0,05$). Сравнительная оценка сроков возникновения летальных исходов в основной и контрольной группах статистически значимых различий не выявила, при этом общая выживаемость во все сроки наблюдения после адъювантной термохимиолучевой терапии была выше, чем после адъювантной химиолучевой терапии без локальной гипертермии. При оценке медианы общей выживаемости были обнаружены статистически значимые различия – медиана ОВ в группе адъювантной термохимиолучевой терапии составила 23 мес. (ДИ 95% от 11,6 мес., верхняя граница не достигнута), по сравнению с 12,7 мес. (ДИ 95% 6,5 – 17,8 мес.) в

группе химиолучевой терапии ($p < 0,05$). Несмотря на то, что в связи с завершением клинического исследования доля цензурирования в группе адъювантной термoxимиолучевой терапии соответствовала 60%, медиана цензурирования составила 14,5 мес. (ДИ 95% 10 – 25 мес.), а медиана наблюдения как в исследуемой, так и в контрольной группе – 12 месяцев. Таким образом, можно исключить ошибку в сравнительной оценке медианы общей выживаемости, связанную с цензурированием.

В то время как для глиобластомы головного мозга характерен неблагоприятный прогноз с быстрым прогрессированием и летальным исходом, при одной и той же морфологической картине опухоли выживаемость пациентов может значительно различаться [57]. В исследовании была проведена оценка общей и безрецидивной выживаемости пациентов, получивших адъювантную термoxимиолучевую терапию, в зависимости от наиболее значимых клинических и молекулярно-генетических факторов прогноза заболевания: возраста, функционального статуса, сроков до начала курса лучевой терапии, объема проведенного оперативного лечения, метилирования промотора MGMT и наличия IDH мутации в опухоли, а также характера лечения рецидива опухоли. Пациенты были разделены на подгруппы: младше и старше 50 лет, с функциональным статусом менее и более 70% по шкале Карновского, перенесшие тотальную и парциальную резекцию опухоли, с наличием или отсутствием метилирования промотора MGMT в опухоли, с наличием или отсутствием IDH мутации в опухоли, со сроками начала химиолучевой терапии менее через 6 недель, и через 6 недель и более после оперативного лечения. Особенности проведения транскраниальной высокочастотной гипертермии с размещением охлаждаемого электрода над областью воздействия, определили необходимость анализа наличия или отсутствия дефекта костей черепа в качестве фактора прогноза для оценки адекватности проведения гипертермии головного мозга.

Выполненное исследование показало отсутствие отрицательного влияния наличия посттрепанационного дефекта костей черепа на отдаленные

результаты комбинированного лечения, включающего АТХЛТ. Это свидетельствуют об адекватности гипертермии опухоли в условиях охлаждения кожного лоскута на аппарате Celsius TCS при наличии дефекта костей черепа. Статистически значимые различия в безрецидивной выживаемости были обнаружены только при начале лучевой терапии через 6 недель и более, после оперативного вмешательства, по сравнению с ранним началом. Полученные результаты соответствуют литературным данным и могут быть обусловлены как отбором пациентов с меньшей скоростью прогрессирования опухоли, так и регрессом последствий операционной травмы в зоне воздействия термохимиолучевой терапии в указанные сроки [37, 55, 119, 65].

Из-за малого количества наблюдений в исследовании не удалось оценить влияние наличия мутации IDH в опухоли на выживаемость пациентов. Мутация IDH среди пациентов исследуемой группы была обнаружена в 1 (3,3%) случае. Частота выявления этой мутации соответствовала описанной в эпидемиологических исследованиях [104] и свидетельствовала об отсутствии ошибки при оценке общей выживаемости в группе АТХЛТ, связанной с большим количеством пациентов со вторичными глиобластомами, для которых характерен более благоприятный прогноз.

При оценке общей и безрецидивной выживаемости пациентов в зависимости от наличия метилирования промотора MGMT, которое свидетельствует о большей чувствительности опухоли к лечению и благоприятном ее фенотипе [90, 109], различий в выживаемости обнаружено не было. Также не было обнаружено различий в выживаемости пациентов после хирургического лечения в объеме тотальной и парциальной резекции опухоли. Полученные результаты могут быть связаны с преодолением радиорезистентности глиобластомы головного мозга под действием локальной высокочастотной гипертермии.

Оценка общей выживаемости в зависимости от характера лечения первого рецидива опухоли показала, что общая выживаемость пациентов, получавших специализированное лечение статистически значимо выше, чем у пациентов,

получавших симптоматическое лечение. Медиана общей выживаемости при симптоматической терапии составила 13,1 мес. (95% ДИ 9,5 – 18,7 мес.). Медиана общей выживаемости при специализированном лечении первого рецидива в исследовании не достигнута, медиана наблюдения у этих больных составила 23,5 мес. (95% ДИ 11 – 25 мес.). При этом статистически значимых различий в сроках диагностики первого рецидива у этих пациентов не было. Полученные результаты согласуются с литературными данными, в которых на большом клиническом материале было показано статистически значимое увеличение выживаемости пациентов после проведения специализированного лечения рецидива глиобластомы [67, 78]. Отсутствие статистически значимых различий при оценке других факторов прогноза может быть обусловлено небольшим размером выборки и большим количеством цензурированных наблюдений при оценке общей выживаемости.

За последнее десятилетие существующий в России стандарт лечения впервые выявленных глиобластом не претерпел изменений. Адьювантная химиолучевая терапия с темозоломидом, включенная в стандарт адьювантной терапии во всем мире, позволила снизить риск прогрессирования опухоли и увеличить общую выживаемость пациентов. Однако, достигнутое преимущество в выживаемости было небольшим. По результатам рандомизированного исследования медиана выживаемости больных составила 12,1 мес. в группе пациентов, получавших лучевую терапию, и 14,6 мес. в группе комбинированного лечения с включением TMZ [90]. Проведение адьювантной термoxимиолучевой терапии с локальной транскраниальной высокочастотной гипертермией по разработанной нами методике удовлетворительно переносилось пациентами, не ухудшало переносимость химиолучевой терапии с темозоломидом и показало статистически значимое увеличение медианы общей выживаемости, по сравнению с пациентами, получавшими адьювантную химиолучевую терапию без локальной гипертермии.

Несмотря на эффективность антиангиогенной терапии при рецидивах глиобластом [5, 54, 82], в двух крупных рандомизированных исследованиях III фазы, было показано, что включение бевацизумаба в первую линию адьювантной терапии ГБ не имеет преимуществ в общей выживаемости между группами пациентов, получавших и не получавших таргетную терапию. Медиана общей выживаемости в этих исследованиях не превысила 17 мес. [20, 33]. Необходимо отметить, что бевацизумаб только замедляет прогрессирование опухоли и уменьшает перифокальный отек, не способствуя истинной регрессии заболевания. Пациенты длительно принимают таргетную терапию – до прогрессирования процесса или возникновения тяжелых осложнений лечения, с последующим быстрым увеличением размеров опухоли и перифокального отека после отмены бевацизумаба. Немаловажным аспектом применения антиангиогенной терапии является ее стоимость, зачастую не позволяющая длительно проводить лечение. В свою очередь, применение локальной транскраниальной высокочастотной гипертермии во время курса адьювантной химиолучевой терапии не требует значительных материальных затрат. Адьювантная термохимиолучевая терапия впервые диагностированных глиобластом головного мозга позволяет статистически значимо увеличить общую выживаемость пациентов, а достигнутая медиана общей выживаемости выше, чем при адьювантной химиолучевой терапии с темозоломидом на фоне таргетной терапии. В то же время, проведение радиосенсибилизации локальной гипертермии в первой линии лечения глиобластом головного мозга не исключает назначение бевацизумаба при прогрессировании процесса с дальнейшим увеличением выживаемости.

Применение переменного электрического поля низкой интенсивности, названного Tumor Treating Field, совместно с адьювантной химиотерапией TMZ после проведения АХЛТ при лечении впервые диагностированных глиобластом в рамках рандомизированного исследования показало увеличение медианы общей выживаемости пациентов до 20,5 месяца, по сравнению с 15,6 мес. в группе, получавшей только TMZ [92]. На основании полученных результатов

ТТФ было включено в стандарт лечения впервые диагностированных глиобластом NCCN в 2017 г. Однако, учитывая стоимость лечения, необходимость постоянного ношения индивидуального генератора и индивидуальной его настройки специалистом, а также бритья головы пациентам (для размещения электродов), разработанная методика не получила распространения во всем мире. В нашем исследовании показано, что проведение радиосенсибилизации локальной гипертермией при химиолучевой терапии в соответствии с разработанной методикой позволяет статистически значимо увеличить выживаемость пациентов, не требует значительных материальных затрат и трудовых ресурсов, удовлетворительно переносится пациентами и не ухудшает переносимость адъювантной химиолучевой терапии. Проведение адъювантного термохимиолучевого лечения также не исключает возможности использования ТТФ в дальнейшем адъювантной терапии для увеличения выживаемости.

Таким образом, результаты лечения больных с впервые диагностированной глиобластомой головного мозга, получивших курс адъювантной термохимиолучевой терапии, свидетельствуют об эффективности разработанной и апробированной методики комбинированного лечения. Полученные клинические данные подтверждаются модельными экспериментами, проведенными с использованием гетерогенного фантома головного мозга, которые свидетельствуют об адекватности гипертермии опухоли в диапазоне радиосенсибилизации, без превышения термотолерантности нормального вещества головного мозга. Хорошая переносимость лечения и отсутствие выраженной токсичности определяют возможность широкого применения разработанной методики, позволяющей увеличить выживаемость пациентов с впервые диагностированными глиобластомами, в том числе при наличии неблагоприятных клинических и молекулярно-генетических факторов прогноза.

ВЫВОДЫ

1. Разработана и клинически апробирована методика адъювантной термохимиолучевой терапии впервые диагностированных глиобластом головного мозга.
2. Моделирование локальной транскраниальной высокочастотной гипертермии с использованием разработанного гетерогенного фантома головного мозга показало, что с учетом конвекционных потерь в живых тканях модель опухоли нагревается до температуры 41-42 °С, а модель нормального вещества мозга – до 39 °С – 40 °С. Таким образом, температура в модели опухоли соответствует диапазону радиосенсибилизации, а в модели нормального вещества головного мозга не превышает порога термотолерантности.
3. Оценка переносимости одновременной адъювантной термохимиолучевой терапии показала, что радиосенсибилизация локальной гипертермией не ухудшает функциональный статус (индекс Карновского составил 72,7% ±19,6% до АТХЛТ и 73,3%±18,1% после) и в 93,3% случаев не ухудшает неврологический дефицит. По сравнению с адъювантной химиолучевой терапией не увеличивает частоту и выраженность токсичности химиотерапии и локальных лучевых реакций. Термические осложнения в виде ограниченных ожогов кожи I-II степени наблюдались в 10% случаев и не требовали прерывания или прекращения курса лечения.
4. Проведение адъювантной термохимиолучевой терапии статистически значимо улучшает непосредственные результаты комбинированного лечения и увеличивает частоту объективного ответа до 52% в группе исследования, по сравнению с 20% в контрольной группе ($p < 0,05$).
5. Применение радиосенсибилизации локальной транскраниальной высокочастотной гипертермией позволяет увеличить медиану общей выживаемости до 23 мес. (ДИ 95% от 11,6 мес., верхняя граница не достигнута), по сравнению с 12,7 мес. (ДИ 95% 6,5 – 17,8 мес.) в группе

химиолучевой терапии ($p < 0,05$). Отмечается тенденция к увеличению медианы безрецидивной выживаемости до 9,6 мес. (ДИ 95% 7,2 – 18,2 мес.), по сравнению с 6,3 мес. (ДИ 95% 4 – 11,7 мес.) в контрольной группе ($p > 0,05$).

6. Оценка влияния клинических факторов прогноза, наличия мутации IDH и метилирования промотора MGMT в опухоли на отдаленные результаты лечения выявила увеличение общей выживаемости только при активной тактике лечения рецидива опухоли в сравнении с симптоматической терапией и показала высокую эффективность разработанной методики у пациентов с неблагоприятными факторами прогноза.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Проведение адъювантной химиолучевой терапии с радиосенсибилизацией транскраниальной высокочастотной гипертермией может быть рекомендовано для лечения больных с впервые диагностированными глиобластомами головного мозга, в том числе при отсутствии метилирования промотора MGMT в опухоли.
2. Наличие посттравматического дефекта костей черепа в области проведения локальной гипертермии не является противопоказанием для проведения транскраниальной высокочастотной гипертермии на аппарате Celsius TCS.
3. В ходе проведения адъювантной термохимиолучевой терапии и последующих курсов адъювантной химиотерапии необходим строгий контроль гематологической токсичности с еженедельным выполнением ОАК для коррекции лейко- и тромбоцитопении и предупреждения связанных с ними осложнений.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абсалямова, О.В. Клинические рекомендации по лечению первичных опухолей центральной нервной системы [Электронный ресурс] / О.В. Абсалямова, О.Ю. Аникеева, А.В. Голанов, Г.Л. Кобяков, А.Н. Коновалов, В.Н. Корниенко, А.Л. Кривошапкин, В.А. Лошаков, В.Е. Олюшин, А.А. Потапов, М.В. Рыжова, С.В. Таяшин, Ю.Ю. Трунин, А.Ю. Улитин, Л.В. Шишкина // – Центр нейрохирургии имени академика Н. Н. Бурденко – 2013. – Режим доступа: <http://www.nsi.ru/scientificactivity/publications/id/10182/>
2. Директоренко, М.А. СВЧ гипертермия в медицине: реализация и применение / М.А. Директоренко, А.А. Димитрюк, А.А. Директоренко // Вестник Саратовского государственного технического университета, 2011 - Т. 4. № 1 (59). - С. 102-106.
3. Измайлов, Т.Р. Адаптированный вариант классификации RPA при лечении глиом высокой степени злокачественности (часть 1) / Т.Р. Измайлов, П.В. Даценко, Г.А. Паньшин // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России. – 2011. – Т. 3. № 11. – С. 31-42.
4. Кит, О.И. Цитологическая, морфологическая и иммуногистохимическая диагностика опухолей центральной нервной системы/ О.И. Кит, И.В. Балязин-Парфенов, Е.В. Балязина, В.А. Балязин, Е.М. Франциянц, Э.Е. Росторгуев, С.С. Тодоров, А.Н. Шакунов. – Новочеркасск: Лик, 2015. – 156 с.
5. Кобяков, Г.Л. Лечение рецидива глиобластомы: есть ли успехи? / Г.Л. Кобяков, А.В. Смолин, А.Х. Бекашев, О.В. Абсалямова, Е.А. Кобякова, А.А. Поддубский, М.В. Иноземцева // Опухоли головы и шеи. – 2014. - №3. – С.12-20.
6. Насхлеташвили, Д.Р. Роль темозоломида в лечении глиобластом головного мозга/ Д.Р. Насхлеташвили, А.Х. Бекашев, В.Б. Карахан, В.А. Алешин, Р.Г. Фу, Д.М. Белов, Е.Г. Чмутин // Опухоли головы и шеи. – 2011. - №2. – С. 34-36.

7. Русаков, С.В. Онкотермия: основы и принципы / Материалы I Российской научно-практической конференции с международным участием «Онкотермия как универсальный модификатор в онкологии». – М, 2012. – С. 7-26.
8. Русаков, С.В. Взлет и падение гипертермии: исторический обзор / Медицинский алфавит. – 2013. – Т. 1-2. - № 10. – С. 29-37.
9. Русаков, С.В. Взлет и падение гипертермии: исторический обзор / Медицинский алфавит. – 2013. – Т. 3-4. - № 23. – С. 71-74.
10. Рыжова, М.В. Сравнительная характеристика генетических aberrаций в глиобластомах у детей и взрослых / М.В Рыжова, Л.В. Шишкина, О.Г. Желудкова, А.В. Голанов, С.К. Горелышев, Д.И. Пицхелаури, А.Х. Бекашев, Г.Л. Кобяков, О.В. Абсалямова, Р.В. Сычева, А.Г. Коршунов // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. – 2014. – №2. – С. 3-11.
11. Трофимова, Т.Н. Нейрорадиология: оценка эффективности хирургии и комбинированной терапии глиом / Практическая онкология. – 2016. – Т. 17. - № 1. – С. 32-40.
12. Ahmed, K. Treating cancer with heat: hyperthermia as promising strategy to enhance apoptosis / K. Ahmed, S.F. Zaidi // J Pak Med Assoc. – 2013. – April. – 63(4). – P. 504–8.
13. Badiyan, S.N. Radiation therapy dose escalation for glioblastoma multiforme in the era of temozolomide / S.N. Badiyan, S. Markovina, J.R. Simpson, et al. // Int J Radiat Oncol Biol Phys. – 2014 - 90:877-85. – DOI 10.1016/j.ijrobp.2014.07.014
14. Baumann, M. Experimental tumor therapy / M. Baumann, D. Zips, M. Krause // Strahlenther Onkol. – 2012 – November. – 188 Suppl 3:291-4.
15. Behrouzkia, Z. Hyperthermia: How Can It Be Used? / Z. Behrouzkia, Z. Joveini, B. Keshavarzi, N. Eyvazzadeh, R.Z. Aghdam // Oman Medical Journal. – 2016. - 31(2):89-97.
16. Boots-Sprenger, S.H. Significance of complete 1p/19q co-deletion, IDH1 mutation and MGMT promoter methylation in gliomas: use with caution / S.H.

Boots-Sprenger, A. Sijben, J. Rijntjes, B.B. Tops, A.J. Idema, A.L. Rivera et al. // *Mod Pathol.* – 2013. – 26(7):922-9. – DOI 10.1038/modpathol.2012.166.

17. Bour, P. Real-time monitoring of tissue displacement and temperature changes during MR-guided high intensity focused ultrasound / P. Bour, F. Marquet, V. Ozenne, S. Toupin, E. Dumont, J.F. Aubry, M. Lepetit-Coiffe, B. Quesson // *Magn Reson Med.* – 2017. – January, 16.

18. Brada, M. Is current technology improving outcomes with radiation therapy for gliomas? / M. Brada, B. Haylock // *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* – 2014. - e89-94 DOI 10.14694/EdBook_AM.2014.34.e89

19. Bruggmoser, G. Guideline for the clinical application, documentation and analysis of clinical studies for regional deep hyperthermia: quality management in regional deep hyperthermia / G. Bruggmoser, S. Bauchowitz, R. Canters, H. Crezee, M. Ehmann, J. Gellermann et al. // *Strahlenther Onkol.* – 2012. - September. - 188(2):198–211.

20. Chinot, O.L. Bevacizumab plus radiotherapy-temozolomide for newly diagnosed glioblastoma / O.L. Chinot, W. Wick, W. Mason, R. Henriksson, F. Saran, R. Nishikawa, A.F. Carpentier, K. Hoang-Xuan, P. Kavan, D. Cernea, A.A. Brandes, M. Hilton, L. Abrey, T. Cloughesy // *N Engl J Med.* – 2014. – February, 20 - 370(8):709-22. – DOI 10.1056/NEJMoal308345.

21. Claes, A. Diffuse glioma growth: a guerrilla war / A. Claes, A.J. Idema, P. // *Wesseling Acta Neuropathol.* – 2007. - 114:443-58. – DOI 10.1007/s00401-007-0293-7

22. Curley, S.A. The Effects of Non-Invasive Radiofrequency Treatment and Hyperthermia on Malignant and Nonmalignant Cells / S.A. Curley, F. Palalon, K.E. Sanders, N.V. Koshkina // *International Journal of Environmental Research and Public Health.* – 2014. - 11(9):9142-9153.

23. Delgado-López, P.D. Survival in glioblastoma: a review on the impact of treatment modalities / P.D. Delgado-López, E.M. Corrales-García // *Clin Transl Oncol.* – 2016. - 18(11):1062-1071. – DOI 10.1007/s12094-016-1497-x

24. Diez Valle, R. Surgery guided by 5-aminolevulinic fluorescence in glioblastoma: volumetric analysis of extent of resection in singlecenter experience / R. Diez Valle, S. Tejada Solis, M.A. Idoate Gastearena et al. // *J. Neurooncol.* – 2011. - 102: 105–113. – DOI 10.1007/s11060-010-0296-4
25. Dillon, C. Magnetic resonance temperature imaging-based quantification of blood flow-related energy losses / C. Dillon, R. Roemer, A. Payne // *NMR in biomedicine.* – 2015. - 28(7):840-851.
26. Dirven, L. Health-related quality of life in patients with brain tumors: limitations and additional outcome measures / L. Dirven, J. C. Reijneveld, N. K. Aaronson, A. Bottomley, B. M. Uitdehaag & M. J. Taphoorn // *Current neurology and neuroscience reports.* – 2013. - Vol. 13. - №. 7. – P.359.
27. Douwes, F. Hyperthermia in combination with ACNU chemotherapy in the treatment of recurrent glioblastoma [Электронный ресурс] / F. Douwes, O. Douwes, F. Migeod et al. // St. Georg Klinik, Germany. - 2006. - Режим доступа: <https://pdfs.semanticscholar.org/ce4d/24c99a7369bb835c424199e0c55e6c59e184.pdf>
28. Fiorentini, G. A phase II clinical study on relapsed malignant gliomas treated with electro-hyperthermia / G. Fiorentini, P. Giovanis, S. Rossi et al. // *In Vivo.* – 2006. –Vol. 20. - № 6A. – P. 721–724.
29. Fletcher, C.D.M. Diagnostic histopathology of tumors. 4th ed. - Philadelphia, PA: Elsevier. – Saunders. – 2013.
30. Franckena, M. Hyperthermia dose-effect relationship in 420 patients with cervical cancer treated with combined radiotherapy and hyperthermia / M. Franckena, D. Fatehi, M. de Bruijne, R.A. Canters, Y. van Norden, J.W. Mens et al. // *Eur J Cancer.* – 2009. - 45:1969–1978.
31. Frey, B. Old and new facts about hyperthermia-induced modulations of the immune system / B. Frey, E.M. Weiss, Y. Rubner, R. Wunderlich, O.J. Ott, R. Sauer, R. Fietkau, U.S. Gaipl // *Int J Hyperthermia.* – 2012. – 28(6):528-42.
32. Garcia, DM, A phase I/II evaluation of long-duration moderate interstitial hyperthermia and high dose rate brachytherapy in the treatment of newly diagnosed

- malignant gliomas / D.M. Garcia, J.A. Marchosky, G.H. Nussbaum, M.A. Mackey, R.E. Drzymala, C.J. Moran // *Endocurietherapy. Hyperthermia Oncology.* – 1995. - 11(3):167-177.
33. Gilbert, M.R. A randomized trial of bevacizumab for newly diagnosed glioblastoma / M.R. Gilbert, J.J. Dignam, T.S. Armstrong, J.S. Wefel, D.T. Blumenthal et al. // *N Engl J Med.* – 2014. - 370(8):699-708. – DOI 10.1056/NEJMoa1308573
34. Graedel, N.N. An anatomically realistic temperature phantom for radiofrequency heating measurements / N.N. Graedel, J.R. Polimeni, B. Guerin, B. Gagoski, L.L. Wald // *Magnetic resonance in medicine.* – 2015. - 73(1):442-450. – DOI 10.1002/mrm.25123.
35. Griffin, R.J. Mild temperature hyperthermia and radiation therapy: role of tumour vascular thermotolerance and relevant physiological factors / R.J. Griffin, R.P. Dings, A. Jamshidi-Parsian, C.W. Song // *Int J Hyperthermia.* – 2010. - 26(3):256-63.
36. Habash, R.W. Principles, applications, risks and benefits of therapeutic hyperthermia / R.W. Habash, D. Krewski, R. Bansal, H.T. Alhafid // *Front Biosci (Elite Ed).* – 2011. – June,1. - 3:1169-81.
37. Han, S.J. Impact of Timing of Concurrent Chemoradiation for Newly Diagnosed Glioblastoma: A Critical Review of Current Evidence / S.J. Han, D.J. Englot, H. Birk, A.M. Molinaro, S.M. Chang, J.L. Clarke, M.D. Prados, J.W. Taylor, M.S. Berger, N.A. Butowski // *Neurosurgery.* – 2015. – August, - №62. - Suppl 1:160-5.
38. Hanif, F. Glioblastoma Multiforme: A Review of its Epidemiology and Pathogenesis through Clinical Presentation and Treatment / F. Hanif, K. Muzaffar, K. Perveen, S.M. Malhi, S.U. Simjee // *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention.* - 2017. - 18(1):3-9. – DOI 10.22034/APJCP.2017.18.1.3
39. Haque, N. Comparative studies on temperature threshold for heat shock protein 70 induction in young and adult Murrah buffaloes / N. Haque, A. Ludri, S. A.

Hossain, M. Ashutosh // *J. Anim. Physiol. Anim. Nutr.* - Berlin, 2012. – Vol.96. – P. 920–929.

40. Hegyi, G. Hyperthermia versus Oncothermia: Cellular Effects in Complementary Cancer Therapy / G. Hegyi, G.P. Szigeti and A. Szász // *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine.* - vol. 2013. – Article ID 672873. - 12 pages.

41. Hickmann, A.K. Evaluating patients for psychosocial distress and supportive care needs based on health-related quality of life in primary brain tumors: a prospective multicenter analysis of patients with gliomas in an outpatient setting / A.K. Hickmann, M. Hechtner, M. Nadji-Ohl, M. Janko, A.K. Reuter, K. Kohlmann, M. Haug, S. Grüniger, M. Deininger, O. Ganslandt, J. König // *Journal of neuro-oncology.* – 2017. – January, 1 - 131(1):135-51.

42. Hurwitz, M. Hyperthermia, radiation and chemotherapy: the role of heat in multidisciplinary cancer care / M. Hurwitz, P. Stauffer // *Semin Oncol.* – 2014. – December. - 41(6):714-29.

43. Jenne, J.W. Non-invasive transcranial brain ablation with high-intensity focused ultrasound / J.W. Jenne // *Front Neurol Neurosci.* – 2015. - 36:94-105.

44. Jordan, A. The effect of thermotherapy using magnetic nanoparticles on rat malignant glioma / A. Jordan, R. Scholz, K. Maier-Hauff et al. // *J. Neurooncol.*-2006.-Vol. 78. – P.7–14.

45. Khanna, N. Intracranial Applications of MR Imaging-Guided Focused Ultrasound/ N. Khanna, D. Gandhi, A. Steven, V. Frenkel, E.R. Melhem // *AJNR Am J Neuroradiol.* – 2017. – March. - 38(3):426-431.

46. Kirson, E.D. Alternating electric fields arrest cell proliferation in animal tumor models and human brain tumors / E.D. Kirson, V. Dbalý, F. Tovaryš, J. Vymazal, J.F. Soustiel et al. // *Proceedings of the National Academy of Sciences.* – 2007. - 104(24):10152-10157. – DOI 10.1073/pnas.0702916104

47. Kirson, E.D. Disruption of Cancer Cell Replication by Alternating Electric Fields / E.D. Kirson, Z. Gurvich, R. Schneiderman, E. Dekel, A. Itzhaki et al. // *Cancer Res.* – 2004. - 64(9) 3288-3295. – DOI 10.1158/0008-5472.CAN-04-0083
48. Kiyatkin, E.A. Brain temperature homeostasis: physiological fluctuations and pathological shifts / E.A. Kiyatkin // *Frontiers in bioscience: a journal and virtual library.* – 2010. - 15:73-92.
49. Kobayashi, T. Interstitial hyperthermia of malignant brain tumors by implant heating system: clinical experience / T. Kobayashi, Y. Kida, T. Tanaka, K. Hattori, M. Matsui, Y. Amemiya // *J Neurooncol.* – 1991. – April. - 10(2):153-63.
50. Kok, H.P. Thermal modelling using discrete vasculature for thermal therapy: a review / H.P. Kok, J. Gellermann, C.A. Van den Berg, P.R. Stauffer, J.W. Hand, J. Crezee // *Int J Hyperthermia.* – 2013. - 29:336–345.
51. Kok, H.P. Current state of the art of regional hyperthermia treatment planning: a review / H.P. Kok, P. Wust, P.R. Stauffer, F. Bardati, G.C. van Rhoon, J. Crezee // *Radiat Oncol.* – 2015. – September,17. - 10:196.
52. Koutsimpelas, D. Promoter methylation of MGMT, MLH1 and RASSF1A tumor suppressor genes in head and neck squamous cell carcinoma: pharmacological genome demethylation reduces proliferation of head and neck squamous carcinoma cells / D. Koutsimpelas, W. Pongsapich, U. Heinrich, S. Mann, W.J. Mann, J. Brieger // *Oncology reports.* – 2012. – T. 27. – №. 4. – C. 1135-1141.
53. Labussiere, M. Gene Mutations: A New Paradigm in Glioma Prognosis and Therapy? / M. Labussiere, M. Sanson, A. Idbaih, J-Y. Delattre // *IDH1 The Oncologist.* – 2010. - 15(2):196-199. – DOI 10.1634/theoncologist.2009-0218
54. Lai, A. Phase II study of bevacizumab plus temozolomide during and after radiation therapy for patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme / A. Lai, A. Tran, P.L. Nghiemphu, W.B. Pope, O.E. Solis et al. // *J Clin Oncol.* – 2011. - 29(2):142-8. – DOI 10.1200/JCO.2010.30.2729
55. Lawrence, Y.R. Delayed initiation of radiotherapy for glioblastoma: how important is it to push to the front (or the back) of the line? / Y.R. Lawrence, D.T.

- Blumenthal, D. Matceyevsky, A.A. Kanner, F. Bokstein, B.W. Corn // *J Neurooncol.* – 2011. – October. - 105(1):1-7. – DOI 10.1007/s11060-011-0589-2.
56. Liu, H. Application of iron oxide nanoparticles in glioma imaging and therapy: from bench to bedside / H. Liu, J. Zhang, X. Chen et al. // *Nanoscale.* – 2016. - 8(15):7808-7826.
57. Louis, D.N. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system / D.N. Louis, H. Ohgaki, O.D. Wiestler, W.K. Cavenee, P.C. Burger, A. Jouvett et al. // *Acta neuropathologica.* - 2007. - №114(2). – P. 97-109.
58. Louis, D.N. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary / D.N. Louis, A. Perry, G. Reifenberger et al. // *Acta Neuropathologica.* – 2016. – Vol. 131. – P. 803-820.
59. Maier-Hauff, K. Efficacy and safety of intratumoral thermotherapy using magnetic iron-oxide nanoparticles combined with external beam radiotherapy on patients with recurrent glioblastoma multiforme / K. Maier-Hauff, F. Ulrich, D. Nestler, H. Niehoff, P. Wust, B. Thiesen, H. Orawa, V. Budach, A. Jordan // *Journal of Neuro-Oncology.* – 2011. - 103(2):317-324.
60. Marchosky, J.A. Conductive, interstitial hyperthermia: a new modality for treatment of intracranial tumors / J.A. Marchosky, C.F. Babbs, C.J. Moran, N.E. Fearnot, J.A. DeFord, D.M. Welsh // *Adv Exp Med Biol.* – 1990. - 267:129-43.
61. Miranda, P.C. Predicting the Electric Field Distribution in the Brain for the Treatment of Glioblastoma / P.C. Miranda, A. Mekonnen, R. Salvador, P.J. Basser // *Physics in medicine and biology.* – 2014. - 59(15):4137-4147.
62. Nachbichler, S.B. Brachytherapy of Intracranial Gliomas / S.B. Nachbichler, Kreth F.W. // *Prog Neurol Surg.* – 2018. - 31:72-86. – DOI 10.1159/000467114.
63. Nagy, G. Deep Temperature Measurements in Oncothermia Processes / G. Nagy, N. Meggyeshazi, O. Szasz // *Hindawi Publishing Corporation Conference Papers in Medicine.* – Vol. 2013. - Article ID 685264. - 6 pages.
64. Nakagawa, K. The effect of decompressive hemicraniectomy on brain temperature after severe brain injury / K. Nakagawa, N.K. Hills, H. Kamel, Morabito

Diane, P.V. Patel, G.T. Manley, J.C. Hemphill III // *Neurocrit. Care* - 2011. - № 15. – P.101–106.

65. Nathan, J.K. Early initiation of chemoradiation following index craniotomy is associated with decreased survival in high-grade glioma / J.K. Nathan, A.L. Brezzell, M.M. Kim, D. Leung, D.A. Wilkinson & S.L. Hervey-Jumper // *Journal of neuro-oncology*. – 2017. - №135(2). – P.325-333.

66. National Comprehensive Cancer Network et al. NCCN guidelines: central nervous system cancers version 1.2017. [Internet]. 2017. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cns.pdf

67. Nava, F. Survival effect of first- and second-line treatments for patients with primary glioblastoma: a cohort study from a prospective registry, 1997–2010 / F. Nava, I. Tramacere, A. Fittipaldo, M.G. Bruzzone, F. DiMeco, L. Fariselli, G. Finocchiaro, B. Pollo, A. Salmaggi, A.S.M. Farinotti, G. Filippini // *Neuro Oncol.* - 2014. - 16(5):719–727.

68. Nicolaidis, S. Biomarkers of glioblastoma multiforme / S. Nicolaidis // *Metabolism-Clinical and Experimental*. – 2015. - № 64(3). – P.22-27. – DOI 10.1016/j.metabol.2014.10.031

69. Oei, A.L. Effects of hyperthermia on DNA repair pathways: one treatment to inhibit them all / A.L. Oei, L.E.M. Vriend, J. Crezee, N.A.P. Franken, P.M. Krawczyk // *Radiat Oncol.* – 2015. - 10:165

70. Ohgaki, H. The definition of primary and secondary glioblastoma / H. Ohgaki, P. Kleihues // *Clin Cancer Res.* – 2013. - 19:764-772. – DOI 10.1158/1078-0432.CCR-12-3002

71. Ostrom, Q.T. The epidemiology of glioma in adults: a “state of the science” review / Q.T. Ostrom, L. Bauchet, F.G. Davis, I. Deltour, J.L. Fisher, C.E. Langer, J.S. Barnholtz-Sloan // *Neuro Oncol.* – 2014. - 16(7):896–913.

72. Ostrom, Q.T. Epidemiology of glioblastoma and trends in glioblastoma survivorship / Q.T. Ostrom, P. Liao, L.C. Stetson, J.S. Barnholtz-Sloan // *Glioblastoma*. - Elsevier Inc., 2016. – P.11-19.

73. Ostrom, Q.T. CBTRUS Statistical Report: Primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2010-2014 / Q.T. Ostrom, H. Gittleman, P. Liao, T. Vecchione-Koval, Y. Wolinsky, C. Kruchko, J.S. Barnholtz-Sloan // *Neuro Oncol.* – 2017. – November, 6. - № 19. - 19(suppl_5):v1-v88. – DOI 10.1093/neuonc/nox158.
74. Paulides, M.M. Simulation techniques in hyperthermia treatment planning / M.M. Paulides, P.R. Stauffer, E. Neufeld, P.F. Maccarini, A. Kyriakou, R.A. Canters, C.J. Diederich, J.F. Bakker, G.C. Van Rhoon // *Int J Hyperthermia.* – 2013. – June. - 29(4):346-57.
75. Preusser, M. Current concepts and management of glioblastoma / M. Preusser, S. de Ribaupierre, A. Wöhrer, S.C. Erridge, M. Hegi, M. Weller, R. Stupp // *Ann Neurol.* – 2011. – July. - 70 (1): 9–21. – DOI 10.1002/ana.22425.
76. Raoof, M. Tumor Selective Hyperthermia Induced by Short-Wave Capacitively-Coupled RF Electric-Fields / M. Raoof, B.T. Cisneros, S.J. Corr, F. Palalon, S.A. Curley, N.V. Koshkina, J.P. Brody // *ed. PLoS ONE.* – 2013. - 8(7):e68506.
77. Ren, X. Biologic effect of novel alternate thermal treatment on breast cancer/ X. Ren, P. Liu // *Zhongguo Yi Liao Qi Xie Za Zhi.* – 2013. – May. - 37(3):157-62.
78. Ringel, F. Clinical benefit from resection of recurrent glioblastomas: results of a multicenter study including 503 patients with recurrent glioblastomas undergoing surgical resection / F. Ringel, H. Pape, M. Sabel, D. Krex, H.C. Bock, M. Misch, A. Weyerbrock, T. Westermaier, C. Senft, P. Schucht, B. Meyer, M. Simon, SN1 study group // *Neuro Oncol.* – 2016. – January. - 18(1):96-104. – DOI 10.1093/neuonc/nov145.
79. Rivet, C.J. Effect of magnetic nanoparticle heating on cortical neuron viability/ C.J. Rivet, Y. Yuan, R.J. Gilbert, D.A. Borca-Tasciuc // *Int J Hyperthermia.* – 2014. – Vol.30. - № 2. – P.79-85.
80. Rossmann, C. Review of temperature dependence of thermal properties, dielectric properties, and perfusion of biological tissues at hyperthermic and ablation

temperatures / C. Rossmann, D. Haemmerich // *Critical reviews in biomedical engineering*. – 2014. - 42(6):467-492.

81. Ruano, M.G. Time-spatial ultrasound induced temperature evaluation on perfused phantoms / M.G. Ruano, H.S. Duarte // *Proc. Int. Conf. on Health Informatics IFMBE 42*. Vilamoura, - 2013. - November, 7-9. – P.88-91.

82. Ruiz-Sánchez, D. Effectiveness of the bevacizumab-irinotecan regimen in the treatment of recurrent glioblastoma multiforme: Comparison with other secondline treatments without this regimen / D. Ruiz-Sánchez, M.A. Calero, A.J. Sastre-Heres, M.T. García, M.A. Hernandez et al. // *Oncol Lett*. – 2012. - 4(5):1114-1118. –DOI 10.3892/ol.2012.861

83. Sahinbas H., Temperature measurements in a capacitive system of deep loco-regional hyperthermia / H. Sahinbas, M. Rosch, M. Demiray // *Electromagnetic Biology and Medicine*. – 2017. – P.1-11.

84. Silberman, A.W. Phase I trial of thermochemotherapy for brain malignancy / A.W. Silberman, R.W. Rand, O.N. Krag, F.K. Storm, M. Benz, B. Drury, D.L. Morton // *Cancer*. – 1985. - 56:48-56.

85. Sneed, P.K. Thermoradiotherapy of recurrent malignant brain tumors / P.K. Sneed, P.H. Gutin, P.R. Stauffer, T.L. Phillips, M.D. Prados, K.A. Weaver, S. Suen, S.A. Lamb, B. Ham, D.K. Ahn et al. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. – 1992. - 23(4):853-61.

86. Sneed, P.K. Survival benefit of hyperthermia in a prospective randomized trial of brachytherapy boost +/- hyperthermia for glioblastoma multiforme / P.K. Sneed, P.R. Stauffer, M.W. McDermott, C.J. Diederich, K.R. Lamborn, M.D. Prados et al. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. – 1998. - 40:287–95.

87. Stakhursky, V.L. Real-time MRI-guided hyperthermia treatment using a fast adaptive algorithm / V.L. Stakhursky, O. Arabe, K.S. Cheng, J. Macfall, P. Maccarini, O. Craciunescu et al. // *Phys Med Biol*. – 2009. - 54:2131–2145.

88. Stea, B. Treatment of malignant gliomas with interstitial irradiation and hyperthermia / B. Stea, J. Kittelson, J.R. Cassady et al. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* - 1992. – Vol.24. - №4. – P.657-667.
89. Stea B., Interstitial irradiation versus interstitial thermoradiotherapy for supratentorial malignant gliomas: a comparative survival analysis / B. Stea, K. Rossman, J. Kittelson et al. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 1994. – Vol.30. - №3. – P.591-600.
90. Stupp, R. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTCNCIC trial / R. Stupp, M.E. Hegi, W.P. Mason et al. // *Lancet Oncol* – 2009. - 10:459-66. – DOI 10.1016/S1470-2045(09)70025-7
91. Stupp, R. NovoTTF-100A versus physician's choice chemotherapy in recurrent glioblastoma: a randomised phase III trial of a novel treatment modality / R. Stupp, E. T. Wong, A.A. Kanner, D. Steinberg, H. Engelhard, V. Heidecke & Z. Ram // *European journal of cancer.* - 2012. - 48(14), 2192-2202.
92. Stupp, R. Maintenance Therapy With Tumor-Treating Fields Plus Temozolomide vs Temozolomide Alone for Glioblastoma: A Randomized Clinical Trial / R. Stupp, S. Taillibert, A.A. Kanner, S. Kesari, D.M. Steinberg et al. // *JAMA.* – 2015. - 314(23):2535-43. – DOI 10.1001/jama.2015.16669.
93. Suehiro, E. Survey of current neurotrauma treatment practice in Japan / E. Suehiro, H. Fujisawa, H. Koizumi, H. Yoneda, H.I shihara, S. Nomura et al // *World Neurosurg.* – 2011. - 75, 563–568.
94. Sun, J. Treatment of malignant glioma using hyperthermia / J. Sun, M. Guo, H. Pang et al. // *Neural Regeneration Research.* – 2013. - 8(29):2775-2782.
95. Sutton, C.H. Tumor hyperthermia in the treatment of malignant gliomas of the brain / C.H. Sutton // *Trans Am Neurol Assoc.* – 1971. - 96:195-199.
96. Szasz, A. *Oncothermia: Principles and Practices* / A. Szasz, N. Szasz, O. Szasz // Netherlands: Springer, 2010.

97. Szasz, A. Local hyperthermia in Oncology – To Choose or not to Choose? / A. Szasz, N. Iluri, O. Szasz // *Hyperthermia*. – Ed. Huilgol N.G. InTech. – 2013.
98. Szasz, O. Temperature measurements during Oncothermia (Collection of temperature measurements in loco regional hyperthermia) / O. Szasz // *Oncothermia Journal*. - 2011. - 4:62-86.
99. Szasz, O. Nano-Heating Paradigm / O. Szasz, A. Szasz // *Oncothermia*. – *J Cancer Sci Ther*. – 2014. - 6:117-21.
100. Szasz, O. Heating, efficacy and dose of local hyperthermia / O. Szasz, A. Szasz // *Open J Biophys*. – 2016. - 6:10-18.
101. Szasz, O. Connections between the Specific Absorption Rate and the Local Temperature / O. Szasz, G. Szigeti and A. Szasz // *Open Journal of Biophysics*. – 2016. - 6, 53-74.
102. Szigeti, G.P. Personalised Dosing of Hyperthermia / G.P. Szigeti, O. Szasz, G. // *Hegy J Cancer Diagn*. – 2016. - 1:107.
103. Takahashi, T. S. H. Radiofrequency interstitial hyperthermia of malignant brain tumors: development of heating system / T.S.H. Takahashi, H. Motoyama, T. Uzuka, S. Takahashi, K. Morita, K. Kakinuma, R. Tanaka // *Experimental Oncology*. – 2000. - №22. – P.186-190.
104. Tamimi, A.F. Epidemiology and Outcome of Glioblastoma / A.F. Tamimi, M. Juweid, Steven De Vleeschouwer (Editor) // In: *Glioblastoma*. - Brisbane, Australia: Codon Publications, 2017. – P.143-153.
105. Tanaka, R. Radiofrequency hyperthermia in malignant brain tumors: clinical trials / R. Tanaka // *Gan To Kagaku Ryoho*. – 1988. April. - 15(4 Pt 2-2):1370-5. (Japanese)
106. Taphoorn, M.J. Review on quality of life issues in patients with primary brain tumors / M.J. Taphoorn, E.M. Sizoo, A. Bottomley // *Oncologist*. – 2010. - 15(6):618-26.

107. Taw, B.B. Radiation options for high-grade gliomas / B.B. Taw, A.A. Gorgulho, M.T. Selch, A.A. De Salles // *Neurosurg Clin N Am.* – 2012. - 23(2):259-267. – DOI 10.1016/j.nec.2012.01.003
108. Thakkar, J.P. Epidemiologic and Molecular Prognostic Review of Glioblastoma / J.P. Thakkar, T.A. Dolecek, C. Horbinski et al. // *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention: a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology.* – 2014. - 23(10):1985-1996. – DOI 10.1158/1055-9965.EPI-14-0275.
109. Theeler, B.J. Moving toward molecular classification of diffuse gliomas in adults / B.J. Theeler, W.K. Yung, G.N. Fuller, J.F. De Groot // *Neurology.* – 2012. - 79(18):1917-26. – DOI 10.1212/WNL.0b013e318271f7cb
110. Therapieprotokolle C42 Vers. 14.03.2016, Seite 10 von 19. Dokumenten-ID: GA-TCS011B.
111. Tini, P. Clinical, Pathological, and Molecular Prognostic Parameters in Glioblastoma Patients Undergoing Chemo-and Radiotherapy / P. Tini, C. Miracco, M. Toscano, S. Palumbo, S. Comincini, G.L. Gravina, L. Pirtoli // *Radiobiology of Glioblastoma.* - Springer International Publishing, 2016, - P.101-120.
112. Titsworth, L.W. Fighting fire with fire: the revival of thermotherapy for gliomas / L.W. Titsworth, G.J. Murad, B.L. Hoh, M. Rahman // *Anticancer Res.* – 2014. - 34:565–574.
113. Van der Zee, J. The Kadota Fund International Forum 2004-clinical group consensus / J. Van der Zee, Z. Vujaskovic, M. Kondo, T. Sugahara // *Int J Hyperthermia.* – 2008. – March. - 24(2):111-22.
114. Van Landeghem, F.K. Post-mortem studies in glioblastoma patients treated with thermotherapy using magnetic nanoparticles / F.K. Van Landeghem, K. Maier-Hauff, A. Jordan, K.T. Hoffmann, U. Gneveckow, R. Scholz, B. Thiesen, W. Brück, A. von Deimling // *Biomaterials.* – 2009. - 30(1):52-57.

115. Van Rhoon, G. Is CEM43 still a relevant thermal dose parameter for hyperthermia treatment monitoring? / G. Van Rhoon // *International Journal of Hyperthermia*. – 2016. – January. - 32(1):1-13.
116. Verma, J. Nanoparticles for hyperthermic therapy: synthesis strategies and applications in glioblastoma // J. Verma, S. Lal, C.J. Van Noorden // *Int J Nanomedicine*. – 2014. – June, 10. - 9:2863-77.
117. Vuksanovic, V. Nonlinear Relationship between Level of Blood Flow and Skin Temperature for Different Dynamics of Temperature Change / V. Vuksanovic, L.W. Sheppard and A. Stefanovska // *Biophysical Journal: Biophysical Letters*. – 2008. - L78-L80.
118. Wang, H. Thermal Regulation of the Brain—An Anatomical and Physiological Review for Clinical Neuroscientists *Front Neurosci* / H. Wang, M. Kim, K. P. Normoyle, D. Llano // 2015. - 9:528.
119. Wang, T. Rt-35elapsd Days After Radiotherapy For Glioblastoma / T. Wang, A. Jani, S. Saad, Y. Qureshi, J. Estrada, M. Sisti, J. Bruce, G. McKhann, S. Cheng, K.C .Chao, A. Lassman // *Neuro-oncology*. – 2014. – November. - 16(Suppl 5):v195.
120. Wen, P.Y. Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: response assessment in neuro-oncology working group / P.Y. Wen, D.R. Macdonald, D.A. Reardon, T.F. Cloughesy, A.G. Sorensen, E. Galanis et al. // *Journal of Clinical Oncology*. – 2010. – T. 28. – №. 11. – C. 1963-1972.
121. Wenger, C. The electric field distribution in the brain during TTFIELDS therapy and its dependence on tissue dielectric properties and anatomy: a computational study / C. Wenger, R. Salvador, P.J. Basser, P.C. Miranda // *Phys Med Biol*. – 2015. – September, 21. - 60(18):7339-57.
122. Wismeth, C. Transcranial electro-hyperthermia combined with alkylating chemotherapy in patients with relapsed high-grade gliomas: phase I clinical results / C. Wismeth, C. Dudel, C. Pascher, P. Ramm, T. Pietsch, B. Hirschmann, C. Reinert,

M. Proescholdt, P. Rümmele, G. Schuierer, U. Bogdahn, P. Hau // *J Neurooncol.* – 2010. July. - 98(3):395-405. – DOI 10.1007/s11060-009-0093-0.

123. Yavas, G. The Role of Radiation Therapy in the Treatment of High Grade Gliomas / G. Yavas, C. Yavas // *J Radiol Radiat Ther.* – 2017. - 5(2):1070.

124. Yarmolenko, P.S. Thresholds for thermal damage to normal tissues: An update / P.S. Yarmolenko, E.J. Moon, C. Landon, A. Manzoor, D.W. Hochman, B.L. Viglianti & M.W. Dewhirst // *International journal of hyperthermia: the official journal of European Society for Hyperthermic Oncology.* - North American Hyperthermia Group, 2011. - 27(4):320-343.