

*На правах рукописи*

**Рябова Анастасия Игоревна**

**РОЛЬ ЛОКАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕРМИИ В КОМБИНИРОВАННОМ  
ЛЕЧЕНИИ ГЛИОБЛАСТОМ ГОЛОВНОГО МОЗГА**

14.01.12 – онкология

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Томск – 2018

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»

**Научный руководитель:** Новиков Валерий Александрович,  
доктор медицинских наук

**Научный консультант:** Старцева Жанна Александровна, доктор  
медицинских наук, профессор РАН

**Официальные оппоненты:** Шарабура Татьяна Михайловна, кандидат  
медицинских наук,  
Федеральное государственное бюджетное  
образовательное учреждение высшего  
образования "Южно-Уральский  
государственный медицинский  
университет" Министерства  
здравоохранения Российской Федерации,  
доцент кафедры онкологии, лучевой  
диагностики и лучевой терапии

Ступак Вячеслав Владимирович, доктор  
медицинских наук, профессор, Федеральное  
государственное бюджетное  
учреждение "Новосибирский научно-  
исследовательский институт травматологии  
и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна"  
Министерства здравоохранения Российской  
Федерации, руководитель клиники,  
заведующий отделением нейрохирургии №1

**Ведущая организация:**

Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения "Национальный медицинский исследовательский центр радиологии" Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Москва).

Защита состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2018 г. в \_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д 002.279.01 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» по адресу г. Томск, пер. Кооперативный 5

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», адрес сайта <http://tnimc.ru/>

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2018 г.  
Ученый секретарь диссертационного совета,  
доктор медицинских наук, профессор

Фролова И.Г.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### 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. 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 (Tini P. et al., 2016, Ostrom Q.T. et al., 2017).

Стандартом лечения ГБ в настоящее время является мультимодальная терапия, включающая хирургическое вмешательство и адъювантную химиолучевую терапию (АХЛТ) с последующими курсами адъювантной химиотерапии (АХТ). Инфильтративный характер роста опухоли и наличие опухолевых клеток в зоне перифокального отека головного мозга (Claes A. et al., 2007) не позволяют выполнить радикальное оперативное вмешательство и определяют необходимость дальнейшего противоопухолевого лечения.

Адъювантная лучевая терапия в стандартной суммарной очаговой дозе (СОД) 60 Гр позволяет увеличить выживаемость пациентов, однако 90% опухолей после лучевой терапии рецидивируют в послеоперационной области (Tini P. et al., 2016). Одновременная АХЛТ с последующими курсами АХТ темозоломидом (TMZ) позволила увеличить медиану ОВ пациентов только до 14,5 мес. (Stupp R. et al., 2009). Назначение антиангиогенной терапии (бевацизумаб) при рецидивах ГБ способствовало увеличению медианы ОВ в клинических исследованиях до 19,6-21,5 мес. (Lai A. et al., 2011, Ruiz-Sánchez D. et al., 2012, Кобяков Г.Л. с соавт., 2014), но не показала никаких преимуществ в ОВ для пациентов, с впервые диагностированными ГБ в рандомизированных исследованиях III фазы (Chinot O.L. et al., 2014, Gilbert M.R. et al., 2014).

Все вышеизложенное свидетельствует об отсутствии в настоящее время эффективных методов лечения ГБ, позволяющих добиться длительной безрецидивной и общей выживаемости пациентов, и необходимости поиска

новых методов лечения, позволяющих преодолеть радио- и химиорезистентность опухоли.

### **Степень разработанности темы**

Исследования гипертермии (ГТ), начавшиеся еще в начале XX века, показали, что ГТ оказывает противоопухолевое действие в клинически значимом диапазоне температур (39-45°C). Легкая ГТ (39-42°C) не вызывает прямой гибели клеток, однако, она усиливает ответ опухоли на лучевую и химиотерапию. Было признано, что ГТ является идеальным радиосенсибилизатором (Behrouzki Z. et al., 2016).

Клинические исследования интерстициальной ГТ опухолей головного мозга показали увеличение ОВ пациентов, получавших лучевую терапию на фоне гипертермии (Maier-Hauff K. et al., 2011, Sun J. et al., 2013). Тем не менее, широкого распространения методика не получила из-за необходимости выполнения инвазивных вмешательств, увеличивающих риск осложнений. Разработка систем для глубокой высокочастотной гипертермии (ВЧ-ГТ) позволила проводить неинвазивную ГТ пациентам с опухолями головного мозга. Однако, в доступной нам литературе отсутствуют результаты исследований безопасности проведения транскраниальной ВЧ-ГТ. Проспективных клинических исследований одновременной термолучевой терапии впервые диагностированных ГБ головного мозга также не проводилось. А результаты отдельных проспективных клинических исследований транскраниальной ВЧ-ГТ при рецидивных злокачественных глиомах адекватно оценить сложно, поскольку выживаемость оценивалась только от начала проведения курса ГТ (Douwes F. et al., 2006, Fiorentini G. et al., 2006, Wismeth C. et al., 2010).

Все вышеизложенное свидетельствует о необходимости проведения проспективного исследования, которое позволило бы оценить безопасность, переносимость и эффективность адьювантной термохимиолучевой терапии (АТХЛТ) с радиосенсибилизацией локальной транскраниальной высокочастотной гипертермией 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 термохимиолучевую 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 больных с впервые диагностированными глиобластомами 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 модели опухоли, нормального мозгового вещества и ликвора.

Изучена переносимость разработанной методики одновременной адъювантной термохимиолучевой 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 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 (АЛТ) до СОД 60 Гр на фоне 2-х курсов АХТ с TMZ в РД  $200 \text{ мг/м}^2$  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  $200 \text{ мг/м}^2$  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.

### **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 АТХЛТ 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), V Русско-японском нейрохирургическом

симпозиуме (Казань, 2016 г.), Всероссийской конференции молодых ученых-онкологов, посвященной памяти академика РАМН Н.В. Васильева (Томск, 2016), на заседании Общества онкологов Томска и Томской области (2016), 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), VI Международном Междисциплинарном конгрессе по заболеваниям органов головы и шеи (Москва, 2018).

### **Внедрение результатов исследования в практику**

Разработанная методика адьювантной 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.

### **МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

С использованием разработанного нами гетерогенного фантома, выполненного на основе агарового геля и включающего модели с диэлектрическими свойствами, характерными для глиальной опухоли, нормального мозгового вещества и ликвора, были выполнена серия измерений температуры во время симуляции 3-го, 5-го и 7-го сеансов (как наиболее показательных) стандартного курса транскраниальной ВЧ-ГТ при опухолях головного мозга. Во время проведения ГТ фантом помещался между электродами (диаметр 250 мм) устройства Celsius TCS, температура охлаждения электродов составляла 16°C для каждого сеанса (рекомендовано производителем для предотвращения ожогов кожи). Температурные данные фиксировались для каждой отдельной ступени сеанса ГТ, термодатчики размещались таким образом, чтобы оценить нагрев в областях фантома, содержащих модели ликвора, мозговой ткани и опухоли (рисунок 1).

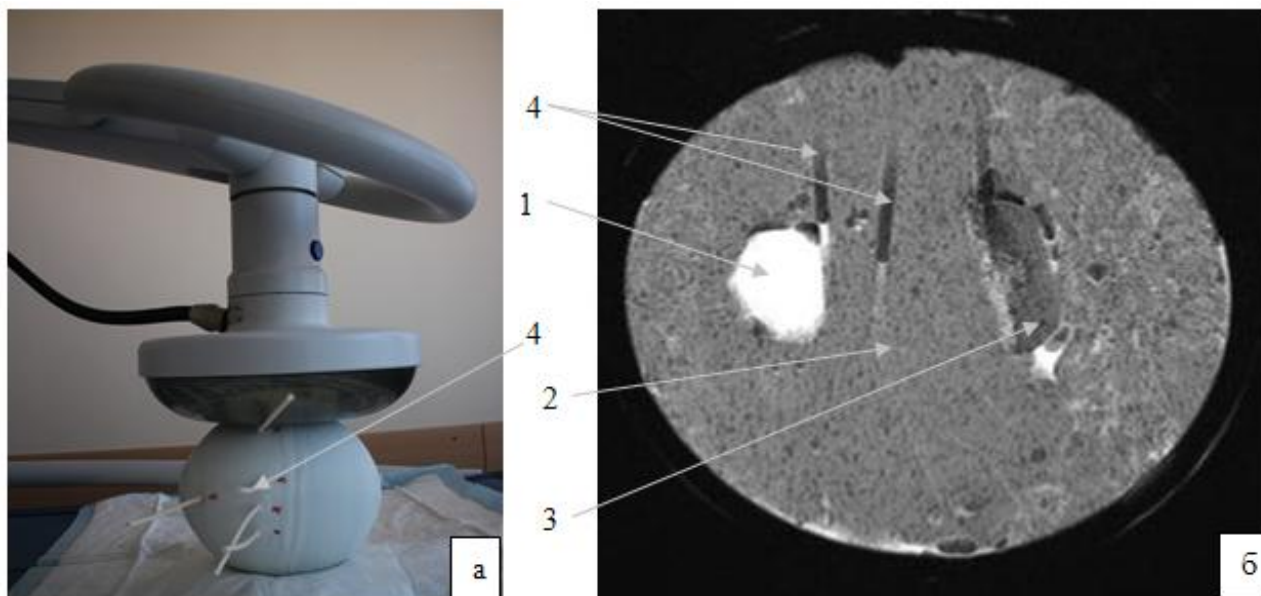


Рисунок 1 – Фантом для исследования безопасности проведения ВЧ-ГТ головного мозга на аппарате CelsiusTCS. а – внешний вид фантома; б – МРТ изображение центрального среза фантома: 1 – модель спинномозговой жидкости; 2 – модель нормального вещества головного мозга; 3 – модель глиальной опухоли; 4 – каналы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

В клиническое 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 АХЛТ в период с 2005 г. по 2017 г. При планировании специального лечения 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 ВЧ-ГТ, а также согласие пациента на проведение данного вида лечения.

Все пациенты были разделены на две группы. Основную группу (проспективную) составили 30 пациентов в возрасте от 21 года до 71 года, медиана – 56 лет (95% ДИ 50 – 61 год), которым проводилась АХЛТ с TMZ 200 мг/м<sup>2</sup> в режиме 5/28 на фоне ВЧ-ГТ. В группу контроля (ретроспективная) включены 22 пациента в возрасте от 31 года до 64 лет, медиана – 54,5 года (95% ДИ 50 – 57 лет), которым проводилась АХЛТ с TMZ 200 мг/м<sup>2</sup> в режиме

5/28 без применения ГТ (рисунок 2).

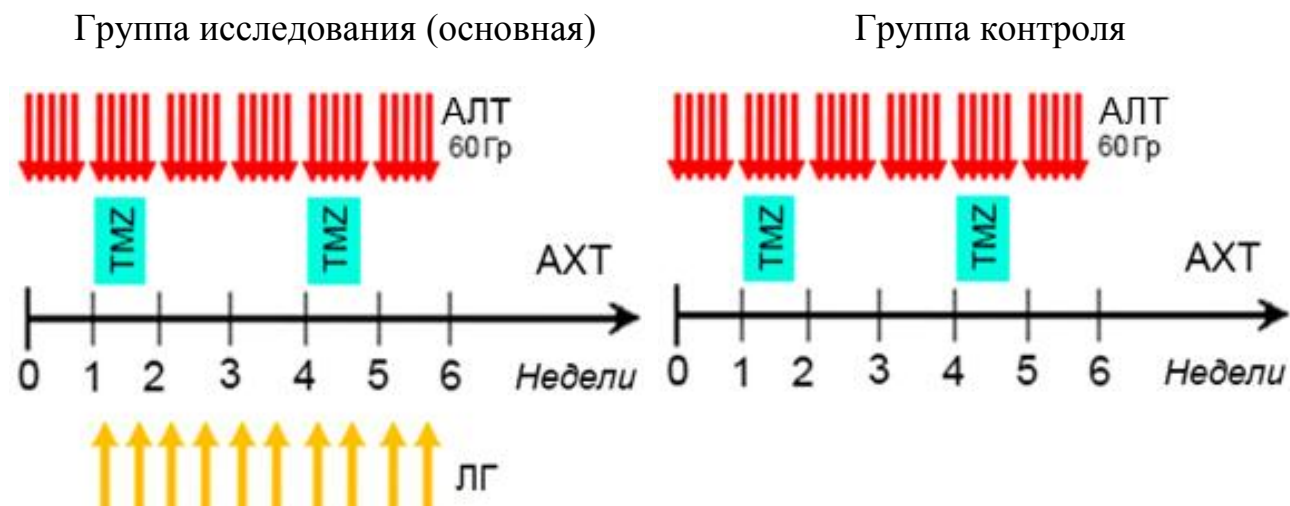


Рисунок 2 – Протоколы лечения.

Сравнение основных клинко-морфологических параметров в группах: пола, возраста, локализации процесса, объема оперативного вмешательства и прогностического класса классификации рекурсивного анализа разделения (RPA), статистически значимых различий не показало (таблица 1), что позволило корректно провести сравнительный анализ результатов лечения.

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 – 57лет)
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	9	10

	долей		
Объем операции	Тотальная резекция	8	6
	Парциальная резекция	22	16
Класс RPA	II	5	3
	III	12	6
	IV	7	8
	V	6	5

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

### ***Методы исследования***

На диагностическом этапе всем больным проводилось клинико-инструментальное исследование. Всем пациентам выполнялся пересмотр микропрепаратов на базе отделения патологической анатомии и цитологии НИИ онкологии Томского НИМЦ. Пациентам исследуемой группы (24 пациента) проводилось ИГХ исследование, включающее оценку мутации IDH. Диагноз формулировался в соответствии с патоморфологической классификацией ВОЗ опухолей ЦНС 2016 г. в основной группе больных, и в соответствии с патоморфологической классификацией ВОЗ опухолей ЦНС 2007 г. – в контрольной группе больных. Статус метилирования гена MGMT исследовался 23 пациентам основной группы из материала парафиновых блоков.

До начала АХЛТ, а также после ее завершения пациентам проводилась оценка общего функционального состояния по шкале Карновского и неврологического статуса, осмотр глазного дна, оценка прогностического класса RPA (адаптированный вариант классификации РНЦРР, 2011). МРТ головного мозга с контрастированием 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.

до начала и после завершения курса АХЛТ, 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. Непосредственная эффективность АХЛТ оценивалась с использованием критериев RANO (2010 г.). Оценка безопасности проводимого лечения оценивалась по шкалам 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 (рисунок 3).

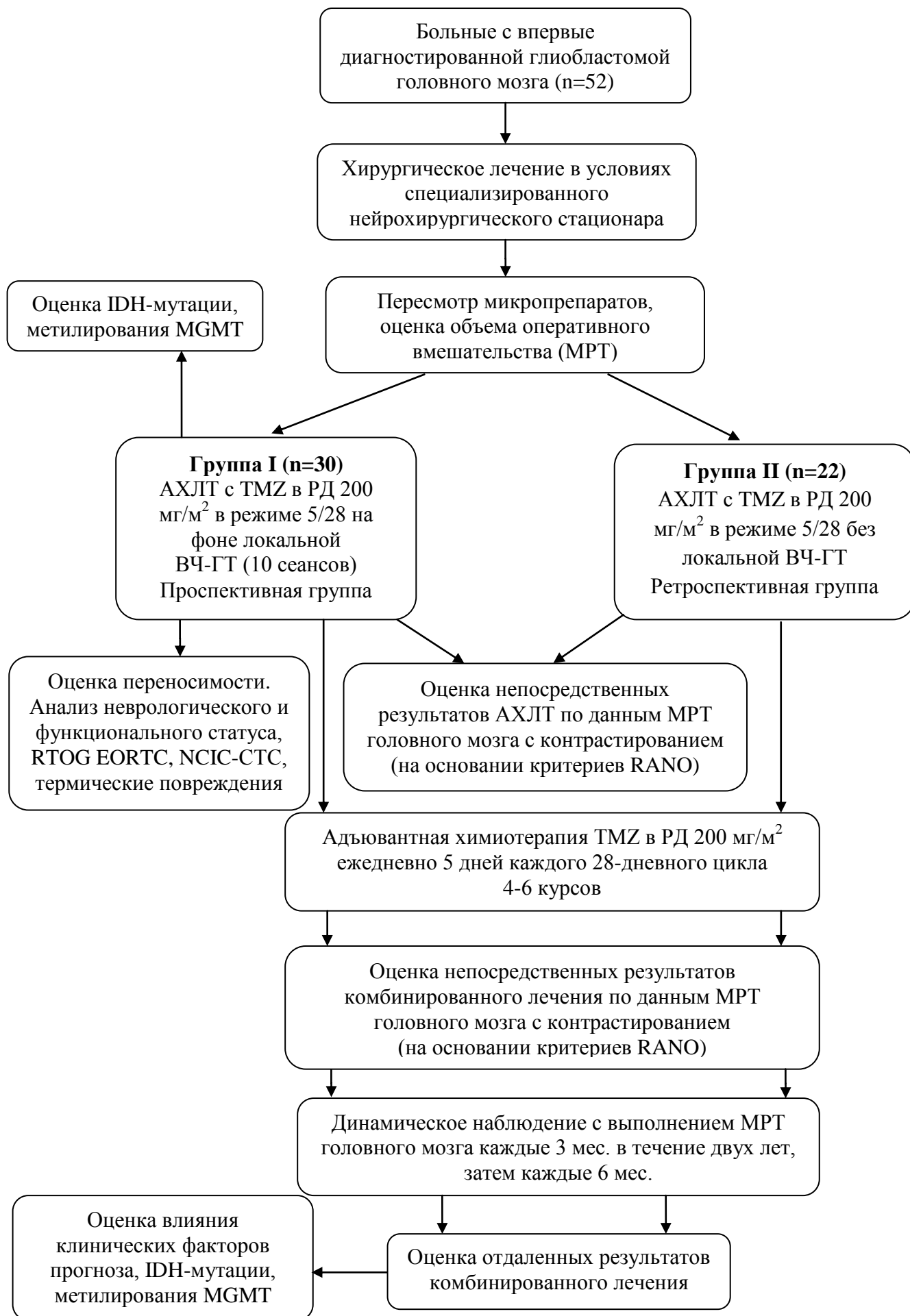


Рисунок 3 – Дизайн исследования.

**Статистическая обработка** полученных результатов 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  $\chi^2$  Пирсона. 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, статистически значимым считался уровень  $p < 0,05$ .

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **Результаты измерения температуры гетерогенного фантома головного мозга при моделировании транскраниальной высокочастотной гипертермии**

Для определения безопасности транскраниальной ВЧ-ГТ в рамках проведенного исследования были выполнены измерения температуры во время смоделированных сеансов гипертермии с использованием разработанного гетерогенного фантома. В результате серии экспериментов было обнаружено, что прирост температуры во время всех смоделированных сеансов стандартного курса ВЧ-ГТ в моделях нормальных структур головного мозга отличался незначительно (от  $0^\circ\text{C}$  до  $0,4^\circ\text{C}$ ), что свидетельствует об отсутствии «горячих точек» на границах раздела спинномозговой жидкости и вещества головного мозга. В течение смоделированных 3-го, 5-го и 7-го сеансов ГТ модель опухоли нагрелась больше чем модели нормальных тканей

на 0,4 °C, 0,9 °C и 2 °C соответственно. При этом, максимальный прирост температуры отмечался во время 7-го смоделированного сеанса. В моделях нормальных структур головного мозга прирост температуры был одинаковым и составил 8 °C, а в модели опухоли – 10 °C. С учетом конвекционных потерь, которые в живых тканях снижают прирост температуры при проведении ГТ до 50% (Ruano M.G., Duarte H.S., 2013), достигнутая температура в моделях нормального вещества головного мозга и ликвора составила 39 °C – 40 °C и не превысила физиологически допустимых значений (Wang H. et al., 2015). Температура в модели опухоли увеличилась до уровня 41 °C – 42 °C, необходимого для гипертермической радиосенсибилизации. Проведенные эксперименты показали, что транскраниальная ВЧ-ГТ является безопасным методом радиосенсибилизации в лечении опухолей головного мозга.

#### **Оценка переносимости методики адьювантной термохимиолучевой терапии и анализ осложнений**

При оценке функциональной активности по шкале Карновского до и после курса АТХЛТ было обнаружено, что в большинстве случаев уровень активности пациентов не изменился. Отмечалось некоторое увеличение функциональной активности пациентов после адьювантной химиолучевой терапии на фоне локальной гипертермии – уровень активности по шкале Карновского увеличился с  $72,7\% \pm 19,6\%$  до  $73,3\% \pm 18,1\%$ , различия статистически не значимы ( $p > 0,05$ ). Оценка неврологического статуса в динамике в этой группе пациентов показала, что только в 2 (6,7%) случаях на фоне АТХЛТ развивалось стойкое нарастание неврологического дефицита (без признаков прогрессирования опухоли), которое не требовало прекращения адьювантного лечения.

Химиотоксичность при АХЛТ в группах оценивалась по шкале CTC-NCIC. При оценке гастроинтестинальной, гематологической токсичности и гепатотоксичности в основной и контрольной группах статистически значимых различий получено не было (таблица 2). Ни в одном случае не потребовалось отмены TMZ из-за гематологической токсичности.

Таблица 2 – Химиотоксичность АХЛТ 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)	-

Неврологическая токсичность при АТХЛТ встречалась статистически значимо реже ( $p < 0,05$ ), чем при АХЛТ и проявлялась усугублением очаговой неврологической симптоматики (преходящим или стойким), в отличие от нарастания общемозговой симптоматики у пациентов в контрольной группе. Тяжелые инфекционные осложнения (внебольничная пневмония), диагностированные у двух пациентов основной группы в течение месяца после завершения АТХЛТ, более вероятно были обусловлены иммуносупрессией на фоне химиотерапии и приема дексаметазона (для снижения перифокального отека).

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 трех (10%) случаях и не требовало прерывания или прекращения курса лечения.

## **Непосредственные результаты адъювантной термохимиолучевой терапии и адъювантной химиолучевой терапии у больных глиобластомами головного мозга**

Полученные результаты непосредственной эффективности АХЛТ показали, что радиосенсибилизация локальной транскраниальной ВЧ-ГТ в комбинированном лечении больных с впервые диагностированными ГБ 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, однако различия статистически не значимы ( $p > 0,05$ ). После завершения курса адъювантной химиолучевой терапии все пациенты в исследовании продолжили химиотерапию TMZ до шести курсов. Оценка непосредственной эффективности комбинированного лечения проводилась через один месяц после завершения последнего курса АХТ. Результаты комбинированного лечения не оценены у пяти пациентов в основной и двух пациентов в контрольной группах. 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 основной группы вышли из-под наблюдения. Таким образом, непосредственные результаты комбинированного лечения оценены у 25 пациентов в основной и 20 пациентов в контрольной группах. Частота объективного ответа и контроля роста опухоли в динамике снизились до 52% и 64% в основной группе и по сравнению с 20% и 35% в контрольной группе соответственно. При этом, различия в частоте объективного ответа в группах являются статистически значимыми ( $p < 0,05$ ), что может свидетельствовать о большей эффективности АХЛТ на фоне транскраниальной высокочастотной гипертермии.

### **Отдаленные результаты комбинированного лечения больных глиобластомами головного мозга**

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, однако различия статистически не значимы ( $p>0,05$ ). Сравнительный анализ безрецидивной выживаемости (БРВ) показал, что радиосенсибилизация транскраниальной ВЧ-ГТ позволяет увеличить медиану БРВ 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 ( $p>0,05$ ) (рисунок 4).

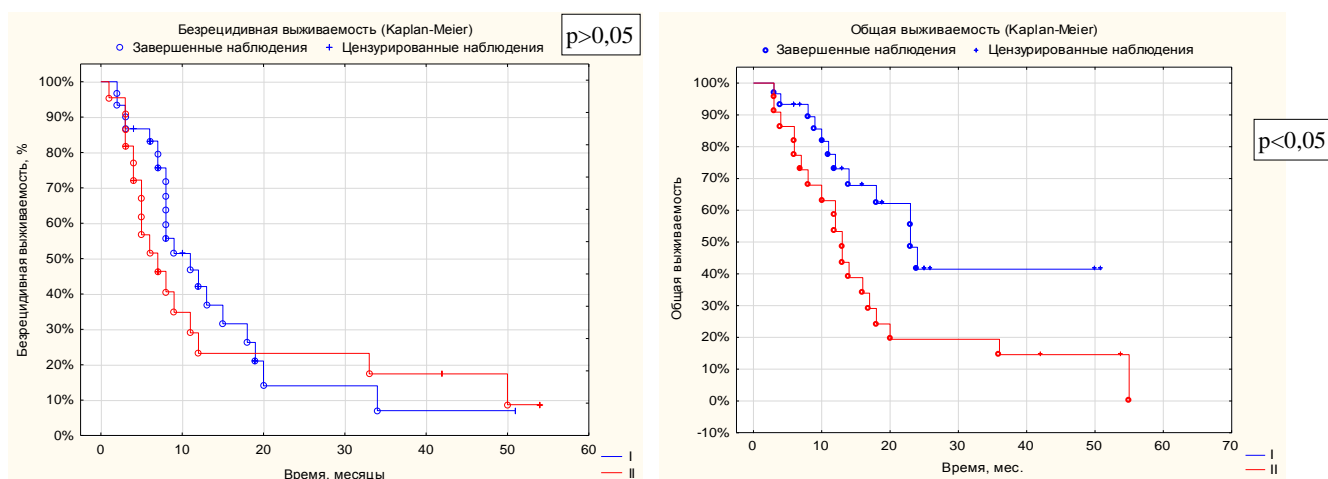


Рисунок 4 – Безрецидивная и общая выживаемость пациентов с глиобластомами головного мозга. I – основная группа (АТХЛТ); II – контрольная группа (АХЛТ).

После диагностики рецидива заболевания специализированное лечение получили 11 (52,4%) пациентов. В этих случаях всем больным проводилась химиотерапия в различных режимах. В 4-х случаях предварительно выполнялось оперативное вмешательство, в двух случаях оперативное

вмешательство с последующим повторным курсом АТХЛТ, и по одному случаю повторный курс термохимиолучевой 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. В связи с завершением клинического исследования доля цензурирования в группе АТХЛТ составила 60%, при этом медиана цензурирования составила 14,5 мес. (ДИ 95% 10 – 25 мес.). Медиана общей выживаемости 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, различия статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

#### **Влияние факторов прогноза на отдаленные результаты комбинированного лечения глиобластом головного мозга с применением адъювантной термохимиолучевой терапии**

В исследовании была проведена оценка безрецидивной и общей выживаемости пациентов в зависимости от наиболее значимых клинических и молекулярно-генетических факторов прогноза заболевания. Пациенты, получавшие АТХЛТ, 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 и IDH мутации в опухоли, со сроками начала химиолучевой терапии ранее 6 недель, и через 6 недель и более после оперативного лечения, наличием или отсутствием посттрепанационного дефекта костей черепа, а также получавшие специализированное или симптоматическое лечение первого рецидива опухоли.

Статистически значимые различия в БРВ 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 гипоксических последствий операционной травмы в области воздействия термолучевой терапии в указанные сроки (Wang T. et al., 2014, Nathan J. K. et al., 2017). Статистически значимые различия в ОВ были зафиксированы только в зависимости от характера лечения первого рецидива опухоли. Медиана общей выживаемости у пациентов, получавших специализированное лечение, была статистически значимо выше, чем у пациентов, получавших симптоматическую терапию, эти результаты подтверждают литературные данные (Nava F. et al., 2014).

Влияние наличия мутации IDH в опухоли на выживаемость пациентов в исследовании оценить не удалось. Мутация IDH была выявлена в 1 (4,2%) случае, частота обнаружения соответствовала популяционным данным (Tamimi F. et al., 2017), что свидетельствовало об отсутствии преобладания пациентов с благоприятным молекулярно-генетическим профилем в исследовании. Оценка метилирования промотора MGMT выполнена у 23 (76,7%) пациентов. Метилирование промотора было обнаружено в 13 случаях – 56,5 % оцененных больных. При оценке БРВ и ОВ пациентов в зависимости от наличия метилирования промотора MGMT, которое связано с большей чувствительностью опухоли к лечению (Theeler V.J. et al., 2012), 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 гипертермии. Отсутствие отрицательного влияния наличия посттрепанационного дефекта черепа на отдаленные результаты комбинированного лечения свидетельствует об адекватности ВЧ-ГТ опухоли в условиях охлаждения кожного лоскута над посттрепанационным дефектом. Отсутствие статистически значимых различий при оценке других факторов прогноза может быть обусловлено небольшим размером выборки и большим

количеством цензурированных наблюдений при оценке общей выживаемости (таблица 3).

Таблица 3 – Оценка влияния клинических и молекулярно-генетических факторов прогноза на безрецидивную и общую выживаемость.

Факторы прогноза	Влияние на БРВ (log – rank)	Влияние на ОВ (log – rank)
<b><i>Клинические факторы прогноза</i></b>		
Возраст (<50 лет или ≥50 лет)	>0,05	>0,05
Функциональный статус (<70% или ≥70%)	>0,05	>0,05
Объем оперативного вмешательства (тотальная или парциальная резекция)	>0,05	>0,05
Дефект костей черепа (наличие или отсутствие)	>0,05	>0,05
Сроки начала АТХЛТ	<0,05	>0,05
Тактика лечения первого рецидива (специализированное лечение или симптоматическая терапия)		<0,05
<b><i>Молекулярно-генетические факторы прогноза</i></b>		
Статус метилирования промотора MGMT	>0,05	>0,05
Статус IDH мутации	—	—

## 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 моделях нормальных структур головного 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 значительно 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. **Рябова, А.И. Современный подход к химиолучевой терапии злокачественных глиом головного мозга [Текст]/ Е.Л. Чойнзонов, О.В. Грибова, Ж.А. Старцева, А.И. Рябова, В.А. Новиков, Л.И. Мусабаева, И.С. Полежаева // Бюллетень сибирской медицины. – 2014. - № 3. – С. 119-125.**
2. **Рябова, А.И. Адъювантная химиолучевая терапия на фоне локальной гипертермии в комбинированном лечении первичных глиобластом: предварительные результаты [Текст]/ А.И. Рябова, В.А. Новиков, О.В. Грибова, Е.Л. Чойнзонов, Ж.А. Старцева, Е.Е. Бобер // Сибирский онкологический журнал. – 2017. - № 1. – С. 32-38.**
3. **Рябова, А.И. Измерение температурного поля в фантоме головного мозга с имитацией глиобластомы при транскраниальной высокочастотной гипертермии [Текст]/ Е.Л. Чойнзонов, А.И. Рябова, И.А. Милойчикова, Н.Д. Тургунова, О.В. Грибова, Ж.А. Старцева, В.А.**

**Новиков, Р.В. Васильев, А.А. Красных, Ю.М. Черепенников, С.Г. Стучебров // Медицинская техника. – 2017. - № 5. – С. 34-37.**

**4. Рябова, А.И. Локальная гипертермия в лечении злокачественных опухолей головного мозга [Текст]/ А.И. Рябова, О.В. Грибова, В.А. Новиков, Е.Л. Чойнзонов, Ж.А. Старцева, И.А. Милойчикова, Н.Д. Тургунова, Р.В. Васильев // Вопросы онкологии. – 2018. - № 1. – С. 54-61.**

5. Химиолучевое лечение злокачественных глиом с радиосенсибилизацией локальной гипертермией / А.И. Рябова, В.А. Новиков, Е.Г. Григорьев, О.В. Грибова [Текст] // Материалы VII Всероссийского съезда нейрохирургов. – г. Казань, 2015 г. – С.

6. Рябова, А.И. Новые технологии в лечении злокачественных новообразований головы и шеи [Текст] / В.А. Новиков, О.В. Грибова, А.И. Рябова, В.И. Штин, В.А. Сыркашев, П.В. Суркова, К.Ю. Меньшиков [Текст] // Сибирский онкологический журнал. – 2015. – Приложение 2. С. 36-38.

7. Ryabova, A.I. Concurrent thermochemoradiotherapy for brain high-grade glioma [Текст] / A.I. Ryabova, V.A. Novikov, E.L. Choinzonov, O.V. Gribova, Zh.A. Startseva // AIP Conference Proceedings. – 2016. - V. 1760. – С. 020058.

8. Local Hyperthermia in Multimodal Therapy of Malignant Glioma / A.I. Ryabova, Novikov, E.L. Choinzonov, O.V. Gribova, Zh.A. Startseva, A.V. Baranova [Текст] // The 5th Russian-Japanese Neurosurgical Symposium. Abstracts Books. – Kazan, 2016. – P. 20.

9. Локальная гипертермия в комбинированном лечении первичных злокачественных глиом / А.И. Рябова [Текст] // Материалы Всероссийской конференции молодых ученых-онкологов, посвященной памяти академика РАМН Н.В. Васильева. – Томск, 2016. – С. 159-161.

10. Рябова, А.И. Комбинированное лечение злокачественных глиом с применением локальной гипертермии [Текст] / А.И. Рябова, В.А. Новиков, О.В. Грибова, Е.Е. Бобер // Евразийский онкологический журнал. – 2016. - № 2. – С. 553.

11. Рябова, А.И. Локальная гипертермия в паллиативном лечении больных злокачественными глиомами головного мозга [Текст] / Е.Л. Чойнзонов, В.А.

Новиков, А.И. Рябова, О.В. Грибова, Ж.А. Старцева, О.В. Грибова, К.А. Симонов // Исследования и практика в медицине. – 2017. - № 1 Спецвыпуск. С. 112.

12. Химиолучевая терапия на фоне радиочастотной гипертермии в комбинированном лечении глиобластом / Рябова А.И., Новиков В.А., Грибова О.В., Григорьев Е.Г., Васильев Р.В., Штин В.И. [Текст] // Материалы IX Съезда онкологов России. – Уфа, 2017. – С. 171 - 172.

13. Способ термохимиолучевого лечения злокачественных глиом головного мозга: пат. 2567836 Рос. Федерация: МПК: А61N5/10; А61К31/53; А61Р35/00; А61N5/02 / Старцева Ж.А., Грибова О.В., Рябова А.И., Чойнзонов Е.Л., Новиков В.А., Полежаева И.С.; заявитель и патентообладатель Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. – № 2014131159/14; заявл. 28.07.2014; опубл. 10.11. 2015, Бюл. №31. – 7 с.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЛТ – адъювантная лучевая терапия

АТХЛТ – адъювантная термохимиолучевая терапия

АХЛТ – адъювантная химиолучевая терапия

АХТ – адъювантная химиотерапия

БРВ – безрецидивная выживаемость

ВЧ-ГТ – высокочастотная гипертермия

ГБ – глиобластома

Гр – Грей

ГТ – гипертермия

ИГХ – иммуногистохимическое

ОВ – общая выживаемость

СОД – суммарная очаговая доза

IDH – изоцитратдегидрогеназа

MGMT – O-6-метилгуанин-ДНК метилтрансфераза

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

RPA – Recursive Partition Analysis, рекурсивный анализ разделения

TMZ – темозоломид