

*А.И. Рябова¹, О.В. Грибова¹, В.А. Новиков¹, Е.Л. Чойнзонов¹, Ж.А. Старцева¹,
И.А. Милойчикова^{1,2}, Н.Д. Тургунова^{1,2}, Р.В. Васильев¹*

Локальная гипертермия в лечении злокачественных опухолей головного мозга

¹ Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр
Российской академии наук,

² Национальный Исследовательский Томский политехнический университет,
Томск

Неудовлетворительные результаты комплексного лечения больных злокачественными опухолями головного мозга стимулируют поиск новых эффективных методик лечения. Лучевая терапия является неотъемлемой частью комбинированного лечения, но зачастую не оказывает летального эффекта на резистентные опухолевые клетки. В связи с этим, в последние десятилетия разрабатываются новые подходы к лечению злокачественных опухолей головного мозга, идет поиск различных модификаторов, увеличивающих чувствительность опухолей к лучевой и химиотерапии. Одним из универсальных сенситизаторов является локальная гипертермия. Экспериментальные данные показали, что действие высоких температур оказывает как прямое повреждающее действие на опухолевые клетки, так и сенситизирующий эффект.

В статье приводится обзор существующих методик локальной гипертермии для лечения злокачественных опухолей головного мозга.

Ключевые слова: злокачественные опухоли головного мозга, комбинированное лечение, локальная гипертермия

По результатам эпидемиологических исследований злокачественные опухоли головного мозга (ЗОГМ) составляют менее 2% от всех злокачественных новообразований в мире. Тем не менее, быстрое прогрессирование опухолевого процесса на фоне проводимого лечения с неизбежным фатальным исходом и неуклонный рост заболеваемости во всем мире определяет актуальность поиска новых методов лечения [1, 2].

Неудовлетворительные результаты хирургического лечения связаны с инфильтративным характером роста опухолей и невозможностью адекватно визуально определить границы опухоли. Использование методов интраоперационной навигации также не всегда позволяет выполнять тотальное удаление опухоли [7, 11, 23]. Кроме того, инфильтрация опухолью функционально

важных областей головного мозга зачастую не позволяет выполнять радикальные оперативные вмешательства, поскольку ухудшение общего состояния больного в свою очередь ухудшает прогноз заболевания [23]. В настоящее время, при подозрении на ЗОГМ, оперативное вмешательство производится для максимально возможного уменьшения объема опухоли, разрешения внутричерепной гипертензии, уменьшения неврологического дефицита и получения достаточного количества морфологического материала [4].

Лучевая терапия (ЛТ) в стандартном режиме фракционирования позволяет достоверно увеличить выживаемость пациентов до 10 месяцев при опухолях IV степени злокачественности [63, 69]. Попытки улучшить результаты лечения путем увеличения суммарной очаговой дозы (СОД) облучения и применения нестандартных методик фракционирования не показали достоверных различий в выживаемости между группами, получавшими 72 Гр и 60 Гр, а увеличение СОД до 90 Гр привело к снижению как однолетней, так и двухлетней выживаемости [18, 20].

Включение в стандарт лечения химиотерапии (ХТ) и химиолучевой терапии позволило повысить частоту объективного ответа и увеличить время до прогрессирования [3, 37, 51]. Однако при этом средняя продолжительность жизни пациентов с глиобластомой (ГБ), одной из наиболее злокачественных опухолей, при интенсивном комбинированном лечении не превышает двух лет [4, 22, 48].

В последние десятилетия активно ведется поиск и разработка новых подходов к лечению злокачественных глиом, включая новые лекарственные препараты, различные биологические и физические модификаторы, в том числе локальную гипертермию. Экспериментальные данные показали, что действие высоких температур оказывает как прямое повреждающее действие на опухолевые клетки, так и сенситизирующий эффект в отношении ЛТ и ХТ [17, 39, 42, 45, 65]. Основным молекулярным событием,

лежащим в основе биологических эффектов гипертермии (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. При температуре выше 43°C гибель опухолевых клеток происходит за счет денатурации белка и некроза, в то время как в диапазоне от 40,5°C до 42°C гибель клеток происходит путем апоптоза [17, 33]. Гипертермия в лечении ЗОГМ как в изолированном варианте, так и в сочетании с другими специализированными методами лечения, применялась с использованием различных методик – кондуктивной, магнитной, радиочастотной ГТ (сверхвысокочастотной и высокочастотной), лазерной интерстициальной термотерапии (ЛИТТ) и ультразвуковой ГТ (УЗ-ГТ).

Кондуктивная ГТ

Первый отчет о применении ГТ в лечении опухолей головного мозга был опубликован в 1971 г. американским ученым Carl H. Sutton. Кондуктивная ГТ проводилась в течение 7–40 часов посредством резистивного нагревателя, имплантированного в области предполагаемой локализации опухоли и нагретого до 42,0°C. После сеанса ГТ опухоль удалялась, а при морфологическом анализе операционного материала определялся некроз тканей вокруг нагретого зонда с неизменными периферическими отделами опухоли [59].

После нескольких неудачных клинических исследований кондуктивной ГТ американскими учеными была разработана концепция объемной интерстициальной ГТ, которая заключалась в стереотаксическом размещении множества (до 16) нагревательных катетеров для адекватного распределения температуры в опухоли. ГТ проводилась на фоне брахитерапии (рецидивные опухоли) или без таковой (первичные опухоли). Чаще наблюдалась стабилизация процесса (48%), регрессия опухоли была обнаружена в 38% случаев, прогрессирование – в 14% случаев. Медиана общей выживаемости с момента диагностики опухоли составила 67 недель, от первого сеанса ГТ – 22 недели. Применение данной методики вызывало большое количество угрожающих жизни осложнений: массивный отек головного мозга, повышение внутричерепного давления, глубокие венозные тромбозы, легочную эмболию, кровоизлияния, связанные с установкой катетеров, менингит [26].

В настоящее время кондуктивная ГТ не используется в клинической практике, поскольку требует имплантации большого числа нагревательных элементов, сопровождается высоким

числом локальных осложнений, а также характеризуется неравномерным распределением тепла в опухолевой массе и невозможностью сочетания с курсом дистанционной гамма-терапии.

Магнитная гипертермия

В качестве развития методики кондуктивной ГТ был предложен метод магнитной гипертермии (МГТ) с использованием магнитоиндукционного нагрева ферромагнитного имплантата в переменном магнитном поле (ПМП). Конечная температура, достигаемая в тканях, зависит от точки Кюри источников (функция состава сплава), расстояния между источниками и силы приложенного магнитного поля. Применение ферромагнитных материалов с низкой температурой Кюри (порядка 44–45°C) дает возможность отказаться от инструментального инвазивного контроля температуры без опасности локального перегрева.

Проведенные клинические исследования эффективности интерстициальной ГТ и термолучевой терапии с брахитерапией с использованием стереотаксически имплантированных ферромагнитных источников, показали недостаточную эффективность, высокую трудоемкость и риск серьезных осложнений [56, 57].

Дальнейшее развитие МГТ связано с разработкой магнитных наночастиц (МН) с диаметром ядра от 3 до 35 нм: магнетитных (Fe_3O_4) катионных липосом (MCL), МН с покрытием карбоксиметилцеллюлозой (CMC), супермагнетитных частиц оксида железа (SPIO), покрытых декстраном (DDM128 P6) и аminosиланом (MFL AS). Была доказана способность МН накапливаться в клетках и нагреваться в присутствии ПМП до гипертермических температур, а также отсутствие токсического воздействия на нормальные корковые нейроны [36, 46, 50]. Обнаружено, что, кроме прямого противоопухолевого действия, МГТ активирует экспрессию белка теплового шока Hsp70 и способствует формированию противоопухолевого иммунитета [34, 35].

После апробации в лабораторных условиях и исследования переносимости методики на пациентах [40], немецкими учеными было выполнено крупное двуцентровое исследование МГТ, которое включало 59 пациентов с рецидивной ГТ [41]. В рамках этого исследования выполнялось стереотаксическое внутритуморозное введение магнитной жидкости, состоящей из MFL AS, с последующим воздействием ПМП, в сочетании с фракционированной стереотаксической лучевой терапией (средняя СОД составила 30 Гр). Средняя максимальная температура в опухоли, которая измерялась с использованием инвазивных оптоволоконных датчиков, в течение сеанса

МГТ составила 51,2°C. Побочные эффекты были умеренными, никаких серьезных осложнений не наблюдалось. В то время, как патоморфологические исследования показали, что некротические области были ограничены локусами инстилляций МН [64]. Медиана общей выживаемости с момента диагностики опухоли составила 23,2 месяца. На основании проведенного исследования МГТ с использованием МН, покрытых аминосиланом и ПМП, была разрешена для клинического применения.

Необходимо отметить, что длительное сохранение МН в целевой области при внутриопухолевом введении не только способствует проведению МГТ без дополнительных инвазивных вмешательств, но и затрудняет дальнейшую оценку опухоли вследствие невозможности выполнения МРТ из-за артефактов изображения и потенциальных проблем безопасности [38].

Отсутствие селективного накопления МН в клетках ГБ и необходимость выполнения инвазивных вмешательств для адекватного внутриопухолевого распределения способствовали разработке новых МН, которые, посредством конъюгации с пептидами или антителами, непосредственно нацелены на поверхность опухолевых клеток и потенциальные нарушения активных сигнальных путей [15, 29]. Исследования на животных моделях показали, что конъюгация МН с опухолевыми пептидами опухоли позволяет более эффективно нацеливать МН на злокачественные опухоли головного мозга в лабораторных моделях [15, 21].

Сверхвысокочастотная гипертермия

Развитие сверхвысокочастотной (СВЧ) ГТ связано с открытием теплового эффекта СВЧ-излучения в 40-х годах прошлого века. С тех пор СВЧ-нагрев нашел широкое применение в промышленных и бытовых установках различного назначения и, практически одновременно, начались исследования СВЧ-ГТ.

Учитывая невозможность глубинного неинвазивного нагрева с использованием СВЧ-излучения вследствие сильного затухания в биологических тканях и риска термического повреждения на границах раздела тканей, для ГТ опухолей головного мозга использовались системы с интерстициальными СВЧ-антеннами (2450 или 915 МГц) [5, 9]. Ряд исследований по применению интерстициальной микроволновой гипертермии с помощью СВЧ-антенн, имплантированных в головной мозг больных с ЗОГМ, доказали эффективность и безопасность методики. Объективный ответ на терапию был достигнут у большинства больных при удовлетворительной переносимости метода [53, 67].

Подобная методика СВЧ-ГТ у больных ЗОГМ была использована в сочетании с брахитерапией различными источниками. В результате, у большинства пациентов отмечалась регрессия неврологической симптоматики, объективный ответ опухоли, а также увеличение медианы общей выживаемости. Осложнения были обусловлены инвазивным характером процедуры и включали преходящее нарастание неврологической симптоматики, судорожный синдром, тромбозы и воспалительные осложнения [44, 55].

В ходе последующего рандомизированного исследования был проведен сравнительный анализ между группами больных с ГБ, которым проводилась интерстициальная брахитерапия или интерстициальная термолучевая терапия (ТЛТ) с СВЧ-ГТ. Медиана безрецидивной выживаемости в группах достоверно отличалась и составила 35 недель в группе без ГТ и 57 недель у пациентов, получавших ТЛТ. Медиана общей выживаемости составила 76 недель без ГТ и 85 недель у пациентов, получавших ГТ [54]. На основании проведенного исследования, FDA разрешила применение интерстициальной СВЧ-ГТ в лечении глиобластом головного мозга. Однако инвазивный характер ГТ ограничивал ее использование двумя процедурами для предупреждения осложнений, связанных с установкой антенн, и определял невозможность сочетания с курсом дистанционной лучевой терапии.

Высокочастотная гипертермия

Следующим этапом в развитии ГТ опухолей головного мозга явилось применение высокочастотного (ВЧ) электромагнитного излучения. Ранее считалось, что ВЧ излучение не проникает через кости черепа и поэтому для ГТ опухолей головного мозга использовались инвазивные антенны для интерстициальной ГТ, а для проведения наружной ВЧ-ГТ выполнялась двусторонняя краниотомия [47].

Было разработано несколько интерстициальных ГТ систем, использующих электромагнитное излучение на частотах 13,56 МГц и 27 МГц для проведения ГТ опухолей головного мозга. Гипертермия проводилась в сочетании с лучевой и/или химиотерапией, в результате контроль над опухолью достигался в 90% случаев. Доказано, что *ВЧ-ГТ и лучевая терапия оказывают синергическое воздействие при лечении ЗОГМ* [58]. *Несмотря на то, что количество сеансов ГТ было ограничено 1-4 процедурами с целью уменьшения риска воспалительных осложнений*, были зарегистрированы осложнения в виде нарастания отека головного мозга и ликвореи, связанной с установкой антенн [61]. В ряде случаев была обнаружена большая неоднородность

температуры в опухоли, которая стала причиной ограничения интервала между электродами до 11-12 мм, что позволяет обеспечить интерстициальную ГТ только небольших опухолей [32].

Первое исследование локальной ВЧ-ГТ с использованием наружного емкостного метода на частоте 13,56 МГц проводилось пациентам с ЗОГМ после предварительной двусторонней краниотомии. Сеанс ГТ повторяли два раза в неделю в количестве от 4 до 10 в сочетании с лучевой терапией и ХТ АСNU. Максимальные температуры 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 [62]. Несмотря на обещающие результаты мультимодального воздействия на ГБ, данная методика не получила распространения из-за необходимости выполнения двусторонней краниотомии.

Ситуация изменилась после разработки в 1986 г. концепции онкотермии – локальной ВЧ-ГТ (13,56 МГц) посредством импедансно-сопряженных асимметричных электродов (специфический тип емкостного сопряжения), один из которых заземлен (пассивный) и значительно превышает по площади второй (активный), тепловое поле смещено в сторону активного электрода, что позволяет избежать вредного контрлатерального нагрева, модулированного фрактальными гармоническими колебаниями в диапазоне 0-5 кГц. Было заявлено, что основным механизмом действия такого электромагнитного поля является формирование разности температуры по обе стороны мембраны опухолевой клетки с последующим повышением ее проницаемости и запуском процессов апоптоза. Избирательность действия обусловлена большей электропроводностью опухолей по сравнению со здоровыми тканями вследствие особенностей метаболизма. При этом основное противоопухолевое действие имеет нетермическую природу и зависит от величины трансмембранного температурного градиента, на термическое действие приходится не более 25 % совокупного эффекта онкотермии [8].

Ретроспективные данные независимых клиник, работающих по одному и тому же онкотермическому протоколу, хорошо коррелируют друг с другом и значительно превышают результаты выживаемости после химиолучевой терапии по результатам больших международных баз данных. Проспективные клинические исследования, основанные на принципах доказательной медицины, в отношении онкотермии длительно не выполнялись, поскольку такие исследования слишком дороги для бюджета компании и боль-

шинство пациентов получали онкотермию в условиях частных клиник, не заинтересованных в проведении клинических исследований [30, 52, 60]. Отдельные клинические исследования онкотермии при рецидивных ЗОГМ показали невысокую частоту объективного ответа (от 7% до 25% случаев), медиана общей выживаемости составила от 6 до 9 месяцев от начала проведения онкотермии [24, 25, 68].

Другим подходом к проведению транскраниальной ВЧ-ГТ стала разработка системы, работающей на частоте 13,56 МГц, принципиальным отличием которой является наличие емкостно-сопряженных симметричных и асимметричных электродов, позволяющих осуществлять более прицельное воздействие ВЧ-ГТ, и отсутствие модуляции электромагнитного поля. Полярность на пластинах меняется с высокой скоростью (13,56 миллионов в секунду). Тело представляет собой диэлектрик и нагревается благодаря адаптивной ориентации ионов в клетках и межклеточном пространстве. Технология также в основном используется в паллиативной терапии рецидивных ЗОГМ.

Проведенное исследование с использованием гетерогенного фантома головного мозга на базе агарового геля показали, что температура в опухоли достигает показателей, необходимых для проведения гипертермической радиосенсибилизации. При этом на границах раздела тканей с разными диэлектрическими свойствами не возникают «горячие точки», а температура в нормальных тканях не превышает физиологических значений [14]. Предварительные результаты клинического исследования химиолучевой терапии с темозоломидом на фоне неинвазивной ВЧ-ЛГ первичных глиобластом головного мозга показали объективный ответ в 70% случаев. Медиана до прогрессирования составила 10,5 месяцев, одногодичная общая выживаемость – 91,7±8% при медиане наблюдения 9 месяцев, медиана общей выживаемости не достигнута. Небольшие сроки наблюдения за пациентами в исследовании не позволяют сделать достоверных выводов о влиянии локальной гипертермии на выживаемость пациентов, однако, отмечается тенденция к увеличению безрецидивной и общей выживаемости [6, 10].

Лазерная интерстициальная термотерапия

Лазерная интерстициальная термотерапия (ЛИТТ) относится к минимально инвазивным методикам локального разрушения опухоли, использующей температуру выше порога денатурации белка (~60°C). Энергия лазера направляется в целевой объем через оптические волокна введенные интерстициально, при этом

оптическая и термическая диффузия поглощенной энергии лазера приводит к повреждению ткани с четкими границами, включающими зону испарения в области воздействия лазера, зону коагуляционного некроза и зону перифокального отека [49].

Число исследований, описывающих риски и преимущества применения лазерного интерстициального излучения (ЛИТТ) для лечения пациентов с ЗОГМ, опубликованных с 1990-х годов, составляет менее 20. Большинство из этих исследований являются сериями случаев, и на сегодняшний день нет ни одного крупного рандомизированного контролируемого исследования. Основными показаниями для проведения ЛИТТ при ЗОГМ являются опухоли, недоступные для оперативного лечения вследствие локализации (таламус, базальные ганглии, мозолистое тело, островковая доля) или наличия сопутствующих заболеваний. При анализе результатов клинических исследований ЛИТТ обращает на себя внимание высокая частота осложнений, которые регистрируются у трети пациентов, а общая выживаемость составляет не более девяти месяцев [31].

Ультразвуковая гипертермия

Гипертермия с использованием высокоинтенсивного фокусированного ультразвука (ВФУЗ) также относится к методикам *локального разрушения опухоли*, важным преимуществом которой является неинвазивный характер и возможность четкой локализации нагреваемой области, соответствующей фокусной точке ультразвукового датчика [13]. Поскольку ультразвук сильно ослабляется костью и вблизи костей черепа вызывает повреждения мозговой ткани [66], для предотвращения осложнений была разработана методика проведения ГТ сканирующим сфокусированным ультразвуком через трепанационное окно [28].

Полностью избежать необходимости трепанации черепа для проведения УЗ-ГТ стало возможно с созданием специализированной системы, включающей множество синхронизированных источников ультразвукового излучения, равномерно расположенных на полусфере вокруг головы, интегрированной в единый комплекс с МР-томографом 1,5 или 3 Тесла. Разработанная система позволяет оптимально точно направить акустическую энергию в локализованную цель, а также контролировать температуру нагрева и дозу термического воздействия в мишени [12]. Клиническое исследование системы было проведено на трех больных с неоперабельной рецидивной ГБ и было остановлено, когда четвертый пациент умер от внутречерепного кровоизлия-

ния, вызванного кавитацией [43]. В настоящее время данная система используется только для лечения пациентов с центральной невропатической болью, эссенциальным тремором, болезнью Паркинсона, поскольку размеры мишени значительно меньше, чем при опухолях, в то время как лечение крупных опухолей может привести к серьезным тепловым повреждениям окружающих нормальных тканей [27].

Чтобы избежать теплового повреждения окружающих тканей предложено использовать эхоконтрастные вещества. Обнаружено, что наночастицы золота, кремния, оксида железа и оксида графена нагреваются при воздействии ВФУЗ. Температурный профиль растворов, содержащих указанные наночастицы, показывает более высокую скорость нагрева во время сонификации, также отмечается гибель клеток в культуре – от 80 до 100% в различных исследованиях [19].

Указанный метод является перспективным, но требуются значительные затраты человеческих и материально-технических ресурсов для развития технологии.

Заключение

Лечение злокачественных опухолей головного мозга в настоящее время является сложной проблемой. Остается ряд нерешенных вопросов, в частности, преодоление радиорезистентности злокачественных глиом. На данный момент существует много видов радиосенсибилизаторов, которые имеют свои недостатки и преимущества. Одним из перспективных методов радиосенсибилизации является локальная гипертермия. В статье рассмотрены физические характеристики, исторические и проспективные аспекты использования различных видов локальной гипертермии в лечении больных злокачественными опухолями головного мозга. Некоторые из них, такие как кондуктивная и СВЧ-гипертермия, имеют только историческое значение, остальные используются в настоящее время и обладают потенциалом к дальнейшему развитию.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дяченко А.А., Субботина А.В., Измайлов Т.Р. и др. Эпидемиология первичных опухолей головного мозга (обзор литературы) // Вестник «Российского научного центра рентгенодиагностики». – 2013. – Т. 13. – № 1.
2. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Петровой Г.В. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017. – 250 с.
3. Кобяков Г.Л., Смолин А.В., Бекашев А.Х. и др. Лечение рецидива глиобластомы: есть ли успехи? // Опухоли головы и шеи. – 2014. – Т. 3. – С. 12-20.

4. Кобяков Г.Л., Абсалямова О.В., Бекашев А.Х. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению первичных опухолей центральной нервной системы // Злокачественные опухоли. – 2016. – Т. 4. – № 2. – С. 64–84.
5. Лопатин В.Ф. Метод локальной УВЧ-гипертермии // Медицинская физика. – 2011. – № 4. – С. 85-95.
6. Патент РФ 2567836, МПК А61N5/10, А61К31/53, А61P35/00, А61N5/02. Способ термохимиолучевого лечения злокачественных глиом головного мозга // Старцева Ж.А., Грибова О.В., Рябова А.И. и др.
7. Потапов А.А., Горяйнов С.А., Охлопков В.А. и др. Опыт использования флуоресцентной навигации и лазерной спектроскопии с применением 5-аминолевулиновой кислоты в хирургии опухолей головного мозга // Вестник Российского фонда фундаментальных исследований. – 2016. – Т. 90. – № 2. – С. 50-62.
8. Русаков С.В. Онкотермия: основы и принципы. Материалы I Российской научно-практической конференции с международным участием «Онкотермия как универсальный модификатор в онкологии». – Москва, 2012. – С. 7-26.
9. Русаков С.В. Взлет и падение гипертермии: исторический обзор // Медицинский алфавит. – 2013. – Т. 1-2. – № 10. – С. 29-37.
10. Рябова А.И., Новиков В.А., Грибова О.В. и др. Адьювантная химиолучевая терапия на фоне локальной гипертермии в комбинированном лечении первичных глиобластом: предварительные результаты//Сибирский онкологический журнал. – 2017. – Т. 16. – № 1. – С. 32–38.
11. Трофимова Т.Н. Нейрорадиология: оценка эффективности хирургии и комбинированной терапии глиом // Практическая онкология. – 2016. – Т. 17. – № 1. – С. 32-40.
12. Тюрников В.М., Гуца А.О. Высокоинтенсивный фокусированный ультразвук в функциональной нейрохирургии // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2016. – Т. 10. – № 4. – С. 52-57.
13. Улащик В.С. Локальная гипертермия в онкологии: использование магнитного поля, лазерного излучения, ультразвука // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2014. – Т. 91. – № 2. – С. 48-57.
14. Чойнзонов Е.Л., Рябова А.И., Милойчикова И.А. и др. Измерение температурного поля в фантоме головного мозга с имитацией глиобластомы при транскраниальной высокочастотной гипертермии // Медицинская техника. – 2017. – Т. 5. – № 305. – С. 34-37.
15. Agemy L., Friedmann-Morvinski D., Kotamraju V.R. et al. Targeted nanoparticle enhanced proapoptotic peptide as potential therapy for glioblastoma // Proc. Natl Acad. Sci. USA. – 2011. – Vol. 108. – № 42. – P. 17450–17455.
16. Ahmed K., Zaidi S.F. Treating cancer with heat: hyperthermia as promising strategy to enhance apoptosis // J. Pak Med. Assoc. – 2013. – Vol. 63. – №4. – P. 504-508.
17. Asayesh T., Changizi V., Eyvazzadeh N. Assessment of cytotoxic damage induced by irradiation combined with hyperthermia and Gemcitabine on cultured glioblastoma spheroid cells//Radiation Physics and Chemistry. – 2016. – Vol. 120. – P. 44–48.
18. Barker C.A., Chang M., Beal K., Chan T.A. Survival of patients treated with radiation therapy for anaplastic astrocytoma // Radiol. Oncol. – 2014. – Vol. 48. – № 4. – P. 381-386.
19. Beik J., Abed Z., Ghoreishi F.S. et al. Nanotechnology in hyperthermia cancer therapy: From fundamental principles to advanced applications // J. Control. Release. – 2016. – Vol. 235. – P. 205-221.
20. Brada M., Haylock B. Is current technology improving outcomes with radiation therapy for gliomas? // Am Soc. Clin. Oncol. Educ. Book. – 2014. – e89-94.
21. Chertok B., David A.E., Yang V.C. Polyethyleneimine-modified iron oxide nanoparticles for brain tumor drug delivery using magnetic targeting and intra-carotid administration // Biomaterials. – 2010. – Vol. 31. – P. 6317–6324.
22. Chinot O.L., Wick W., Mason W. et al. Bevacizumab plus radiotherapy-temozolomide for newly diagnosed glioblastoma // N. Engl. J. Med. – 2014. – Vol. 370. – № 8. – P. 709-722.
23. Delgado-Lopez P.D., Corrales-Garcia E.M. Survival in glioblastoma: a review on the impact of treatment modalities // Clin. Transl. Oncol. – 2016. – Vol. 18. – № 11. – P. 1062-1071.
24. Douwes F., Douwes O., Migeod F. et al. Hyperthermia in combination with ACNU chemotherapy in the treatment of recurrent glioblastoma – 2006 [Электронный ресурс].- Режим доступа: <https://pdfs.semanticscholar.org/ce4d/24c99a7369bb835c424199e0c55e6c59e184.pdf>
25. Fiorentini G., Giovanis P., Rossi S. et al. A phase II clinical study on relapsed malignant gliomas treated with electrohyperthermia // In Vivo. – 2006. – Vol. 20. – № 6A. – P. 721–724.
26. Garcia D.M., Marchosky J.A., Nussbaum G.H. et al. A phase I/II evaluation of long-duration moderate interstitial hyperthermia and high dose rate brachytherapy in the treatment of newly diagnosed malignant gliomas // Endocurietherapy/Hyperthermia Oncology. – 1995. – Vol. 11. – № 3. – P. 167-177.
27. Ghanouni P., Pauly K.B., Elias W.J. et al. Transcranial MRI-guided focused ultrasound: a review of the technologic and neurologic applications // AJR Am J. Roentgenol. – 2015. – Vol. 205. – № 1. – P. 150–159.
28. Guthkelch A.N., Carter L.P., Cassady J.R. et al. Treatment of malignant brain tumors with focused ultrasound hyperthermia and radiation: results of a phase I trial // J. Neurooncol. – 1991. – Vol. 10. – № 3. – P. 271-284.
29. Hadjipanayis C.G., Machaidze R., Kaluzova M. et al. EGFRvIII antibody-conjugated iron oxide nanoparticles for magnetic resonance imaging-guided convection-enhanced delivery and targeted therapy of glioblastoma // Cancer Res. – 2010. – Vol. 70. – № 15. – P. 6303–6312.
30. Hager E.D., Sahinbas H., Groenemeyer D.H., Migeod F. Prospective phase II trial for recurrent high-grade malignant gliomas with capacitive coupled low radiofrequency (LRF) deep hyperthermia//ASCO, J. Clin. Oncol., Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). – 2008. – Vol. 26. – P. 2047.
31. Hawasli A.H., Kim A.H., Dunn G.P. et al. Stereotactic laser ablation of high-grade gliomas // Neurosurg Focus. – 2014. – Vol. 37. – № 6. – E1.
32. Hulshof M.C., Raaymakers B.W., Lagendijk J.J. et al. A feasibility study of interstitial hyperthermia plus external beam radiotherapy in glioblastoma multiforme using the Multi Electrode Current Source (MECS) system // Int. J. Hyperthermia. – 2004. – Vol. 20. – № 5. – P. 451-463.
33. Hurwitz M., Stauffer P. Hyperthermia, radiation and chemotherapy: the role of heat in multidisciplinary cancer care // Semin Oncol. – 2014. – Vol. 41. – № 6. – P. 714-729.

34. Ito A., Shinkai M., Honda H. et al. Heat shock protein 70 expression induces antitumor immunity during intracellular hyperthermia using magnetite nanoparticles // *Cancer Immunol. Immunother.* – 2003. – Vol. 52. – № 2. – P. 80–88.
35. Ito A., Honda H., Kobayashi T. Cancer immunotherapy based on intracellular hyperthermia using magnetite nanoparticles: a novel concept of “heat-controlled necrosis” with heat shock protein expression // *Cancer Immunol Immunother.* – 2006. – Vol. 55. – № 3. – P. 320-328.
36. Jordan A., Scholz R., Maier-Hauff K. et al. The effect of thermotherapy using magnetic nanoparticles on rat malignant glioma // *J. Neurooncol.* – 2006. – Vol. 78. – P. 7–14.
37. Lai A., Tran A., Nghiemphu P.L. et al. Phase II study of bevacizumab plus temozolomide during and after radiation therapy for patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme // *J. Clin. Oncol.* – 2011. – Vol. 29. – № 2. – P. 142–148.
38. Liu H., Zhang J., Chen X. et al. Application of iron oxide nanoparticles in glioma imaging and therapy: from bench to bedside // *Nanoscale.* – 2016. – Vol. 8. – № 15. – P. 7808-7826.
39. Mahdavi S.R., Yahyapour R., Nikoofar A. Cytotoxic effects of hyperthermia, chemotherapy (Navelbine) and radiation on glioma spheroids // *Radiation Physics and Chemistry.* – 2016. – Vol. 123. – P. 20–24.
40. Maier-Hauff K., Rotche R., Scholz R. et al. Intracranial thermotherapy using magnetic nanoparticles combined with external beam radiotherapy: results of a feasibility study on patients with glioblastoma multiforme // *J. Neurooncol.* – 2007. – Vol. 81. – P. 53–60.
41. Maier-Hauff K., Ulrich F., Nestler D. et al. Efficacy and safety of intratumoral thermotherapy using magnetic iron-oxide nanoparticles combined with external beam radiotherapy on patients with recurrent glioblastoma multiforme // *Journal of Neuro-Oncology.* – 2011. – Vol. 103. – № 2. – P. 317-324.
42. Man J., Shoemake J.D., Ma T. et al. Hyperthermia sensitizes glioma stem-like cells to radiation by inhibiting akt signaling // *Cancer Res.* – 2015. – Vol. 75. – № 8. – P. 1760-1769.
43. McDannold N., Clement G.T., Black P. et al. Transcranial magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound surgery of brain tumors: Initial findings in 3 patients // *Neurosurgery.* – 2010. – Vol. 66. – P. 323–332.
44. Nakajima T., Roberts D.W., Ryan T.P. et al. Pattern of response to interstitial hyperthermia and brachytherapy for malignant intracranial tumour: a CT analysis // *Int. J. Hyperthermia.* – 1993. – Vol. 9. – № 4. – P. 491-502.
45. Neshasteh-Riz A., Rahdani R., Mostaar A. Evaluation of the combined effects of hyperthermia, cobalt-60 gamma rays and IUDr on cultured glioblastoma spheroid cells and dosimetry using TLD-100 // *Cell J.* – 2014. – Vol. 16. – № 3. – P. 335-342.
46. Ohno T., Wakabayashi T., Takemura A. et al. Effective solitary hyperthermia treatment of malignant glioma using stick type CMC-magnetite: in vivo study // *J. Neurooncol.* – 2002. – Vol. 56. – P. 233–239.
47. Page R.C., Ricca G.F., Dohan F.C. Jr. Hyperthermia for the treatment of brain tumors // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 1990. – Vol. 267. – P. 145-153.
48. Preusser M., de Ribaupierre S., Whrer A. et al. Current concepts and management of glioblastoma // *Ann. Neurol.* – 2011. – Vol. 70. – № 1. – P. 9-21.
49. Rahmathulla G., Recinos P.F., Kamian K. et al. MRI-guided laser interstitial thermal therapy in neuro-oncology: a review of its current clinical applications // *Oncology.* – 2014. – Vol. 87. – № 2. – P. 67-82.
50. Rivet C.J., Yuan Y., Gilbert R.J., Borca-Tasciuc D.A. Effect of magnetic nanoparticle heating on cortical neuron viability // *Int. J. Hyperthermia.* – 2014. – Vol. 30. – № 2. – P. 79-85.
51. Ruiz-Sánchez D., Calero M.A., Sastre-Heres A.J. et al. Effectiveness of the bevacizumab-irinotecan regimen in the treatment of recurrent glioblastoma multiforme: Comparison with other secondline treatments without this regimen // *Oncol. Lett.* – 2012. – Vol. 4. – № 5. – P. 1114–1118.
52. Sahinbas H., Baier J.E., Groenemeyer D.H.W. et al. Retrospective clinical study for advanced brain-gliomas by adjuvant oncothermia (electro-hyperthermia) treatment // *Deutsche Zeitschrift für Onkologie.* – 2007. – Vol. 39. – P. 1–8.
53. Salcman M., Samaras G.M. Interstitial microwave hyperthermia for brain tumors. Results of a phase-1 clinical trial // *Neuro-Oncology.* – 1983. – Vol. 1. – № 3. – P. 225-236.
54. Sneed P.K., Stauffer P.R., McDermott M.W. et al. Survival benefit of hyperthermia in a prospective randomized trial of brachytherapy boost ± hyperthermia for glioblastoma multiforme // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1998. – Vol. 40. – №2. – P. 287–295.
55. Stahl H., Wust P., Maier-Hauff K. et al. The use of an early postoperative interstitial hyperthermia combination therapy in malignant gliomas // *Strahlenther Onkol.* – 1995. – Vol. 171. – № 9. – P. 510–524.
56. Stea B., Kittelson J., Cassady J.R. et al. Treatment of malignant gliomas with interstitial irradiation and hyperthermia // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1992. – Vol. 24. – № 4. – P. 657-667.
57. Stea B., Rossman K., Kittelson J. et al. Interstitial irradiation versus interstitial thermoradiotherapy for supratentorial malignant gliomas: a comparative survival analysis // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1994. – Vol. 30. – № 3. – P. 591-600.
58. Sun J., Guo M., Pang H. et al. Treatment of malignant glioma using hyperthermia // *Neural Regeneration Research.* – 2013. – Vol. 8. – № 29. – P. 2775-2782.
59. Sutton CH. Tumor hyperthermia in the treatment of malignant gliomas of the brain // *Trans Am. Neurol. Assoc.* – 1971. – Vol. 96. – P. 195-197.
60. Szasz A., Szasz N., Szasz O. *Oncothermia: Principles and Practices.* – Netherlands: Springer, 2010.
61. Takahashi T.S.H., Motoyama H., Uzuka T. et al. Radiofrequency interstitial hyperthermia of malignant brain tumors: development of heating system // *Experimental Oncology.* – 2000. – Vol. 22. – № 4. – P. 186-190.
62. Tanaka R. Radiofrequency hyperthermia in malignant brain tumors: clinical trials // *Gan To Kagaku Ryoho.* – 1988. – Vol. 15. – P. 1370-1375.
63. Taw B.B., Gorgulho A.A., Selch M.T., De Salles A.A. Radiation options for high-grade gliomas // *Neurosurg Clin. N. Am.* – 2012. – Vol. 23. – № 2. – P. 259-267.
64. van Landeghem F.K., Maier-Hauff K., Jordan A. et al. Post-mortem studies in glioblastoma patients treated with thermotherapy using magnetic nanoparticles // *Biomaterials.* – 2009. – Vol. 30. – № 1. – P. 52-57.
65. Wang D.C., Zhang Y., Chen H.Y. et al. Hyperthermia promotes apoptosis and suppresses invasion in C6 rat glioma cells // *Asian Pac. J. Cancer Prev.* – 2012. – Vol. 13. – № 7. – P. 3239-3244.

66. Wang T.R., Dallapiazza R., Elias W.J. Neurological applications of transcranial high intensity focused ultrasound // *Int. J. Hyperthermia*. – 2015. – Vol. 31. – № 3. – P. 285-291.
67. Winter A., Laing J., Paglione R. et al. Microwave thermotherapy for the treatment of human brain cancer // *IEEE MTT-S International Microwave Symposium digest*. – 1983. – Vol. 83. – № 1. – P. 180-182.
68. Wismeth C., Dudel C., Pascher C. et al. Transcranial electro-hyperthermia combined with alkylating chemotherapy in patients with relapsed high-grade gliomas: phase I clinical results // *J. Neurooncol*. – 2010. – Vol. 98. – № 3. – P. 395-405.
69. Zhang L., Wu X., Xu T. et al. Chemotherapy plus radiotherapy versus radiotherapy alone in patients with anaplastic glioma: a systematic review and meta-analysis // *J. Cancer Res. Clin. Oncol*. – 2013. – Vol. 139. – № 5. – P. 719-726.

Поступила в редакцию 04.12.2017 г.

*A.I. Ryabova¹, O.V. Gribova¹, V.A. Novikov¹,
E.L. Choinzonov¹, Zh.A. Startseva¹, I.A. Miloichikova^{1,2},
N.D. Turgunova^{1,2}, R.V. Vasiliev¹*

Local hyperthermia in treatment for malignant brain tumors

¹Research Institute of Oncology, Tomsk National Research Medical Center

²National Research Tomsk Polytechnic University Tomsk

Unsatisfactory results of complex treatment for malignant brain tumors stimulate search of new effective methods of treatment. Radiation therapy is an integral part of the combined treatment but often does not influence lethally on resistant tumor cells. Thereby in recent decades there has been an active search for different modifiers, which can increase the sensitivity of tumors to chemotherapy and radiotherapy. One of the universal sensitizers is the local hyperthermia. Experimental data showed that the effect of high temperatures had both a direct damaging effect on tumor cells and a sensitizing effect. The literature review given in the article provides an overview of the existing methods of the local hyperthermia for brain tumors treatment.

Key words: malignant brain tumors, combined treatment, local hyperthermia