

В.А. Солодкий, Г.А. Паньшин, Т.А. Шевченко, Т.Р. Измайлов

Первый опыт применения дистанционной радиотерапии в сочетании с гипертермической электротерапией (онкотермией) при лечении пациентов с первичными глиомами головного мозга высокой степени злокачественности

ФБГУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» МЗ РФ, Москва

Высококвалифицированные глиомы головного мозга характеризуются быстрым клиническим течением и 2-летней выживаемостью на уровне 8-12%. Несмотря на совершенствование методов хирургии, радиотерапии (РТ), системной лекарственной терапии (ХТ) до настоящего времени не удаётся значительно повысить общую и безрецидивную выживаемость у пациентов с данной нейроонкологической патологией, а сочетание РТ и ХТ с гипертермической электротерапией (онкотермией) (ОТ) выглядит многообещающим методом, способствующим повысить эффективность специального лечения. При этом онкотермия не вызывает отек головного мозга и не ухудшает качество жизни нейроонкологических пациентов. Возможной альтернативой дальнейшего прогресса в виде улучшения результатов лечения первичных глиом головного мозга (WHO Grade III-IV) является не только оптимизация программы радиотерапии, а также сочетание стандартных методик радикального лечения с гипертермической электротерапией. В данной статье представлены предварительные непосредственные результаты лечения 20 пациентов, которым в РНЦР проводилось специальное лечение с оценкой токсичности и безопасности его реализации и с оценкой вероятного возобновления продолженного роста опухоли через 1,5 и 3 мес. после окончания лечения. В целом, полученные данные свидетельствуют о безопасности разработанной методики специального лечения данной категории нейроонкологических больных, подтверждающий полученный 28.06.2019 патент на изобретение № 2692985 [1]. Однако для окончательных выводов требуется проведение дальнейших клинических исследований на большей группе пациентов с более длительным сроком наблюдения с последующим тщательным анализом полученных результатов.

Ключевые слова: радиотерапия, глиобластома, онкотермия, высококвалифицированные глиомы, гипертермическая электротерапия

Введение

Получившие широкий общественный резонанс истории болезни и смерть Дмитрия Хворостовского, Жанны Фриске и сенатора Джона Маккейна наглядно показали, что проблема эффективного лечения глиом высокой степени злокачественности является глобальной и весьма далека от решения. В России число больных с впервые установленным диагнозом злокачественная опухоль головного мозга и других отделов нервной системы в 2008 г. составило 3 342, а в 2018 г. — 4 613, а общий прирост заболеваемости за 10 лет (2008-2018 гг.) увеличился до 32,89% [2, 3, 4].

Злокачественная глиома остается практически неизбежно фатальным заболеванием, характеризующимся быстрым клиническим течением и 2-летней выживаемостью на уровне 8-12%. Несмотря на совершенствование методов хирургии, радиотерапии (РТ), системной лекарственной терапии, до настоящего времени не удаётся значительно повысить общую и безрецидивную выживаемость у пациентов с этой патологией [5, 6]. В связи с этим актуальным вопросом является поиск новых методик повышения чувствительности опухоли к радиотерапевтическому и химиорадиотерапевтическому лечению. При этом сочетание РТ и химиотерапии (ХТ) с гипертермией (ГТ) выглядит многообещающим методом для лечения злокачественных новообразований. Большое количество исследований показывает, что ГТ подавляет ангиогенез, повышает химио- и радиочувствительность, индуцирует повышение концентрации препаратов в опухоли [8, 14, 15]. Однако ГТ имеет ряд ограничений в применении, в частности, может способствовать увеличению отека и внутричерепного давления, оказывать негативное воздействие на здоровые ткани в зоне нагрева, а также требует инва-

живных методик контроля температуры [9, 10]. При этом усовершенствованный, в определенной мере, метод ГТ, называемый онкотермией (ОТ) обладает вполне приемлемым профилем токсичности. На основании проведенных многочисленных исследований было установлено, что онкотермия не вызывает отека головного мозга и, в целом, не ухудшает качество жизни онкологических пациентов [11, 12, 13]. Следует подчеркнуть, что основным действующим фактором гипертермической электротерапии является модулированное электрическое поле, а собственно гипертермическая составляющая отвечает лишь за 25-30% общей эффективности [15].

Необходимо отметить, что уменьшение объема ткани головного мозга, получающего высокие дозы ионизирующего излучения, потенциально может снизить острую и позднюю нейротоксичность проведенного лечения, но вместе с тем, может способствовать развитию более высокого уровня краевых и/или отдаленных рецидивов опухоли. Но даже при облучении стандартных объемов у большинства пациентов с высококачественными глиомами локальные рецидивы и прогрессирование опухоли развивается менее чем за 1 год после окончания специального лечения. При этом в большинстве случаев ведется речь о повторном курсе радиотерапевтического лечения, при котором приходится особенно тщательно и скрупулезно изучать, и взвешенно выбирать оптимальный объем повторного облучения с учетом проведения первого курса радиотерапии [16]. Несомненно, что выбор объема облучаемых тканей является одним из наиболее важных и сложных этапов предлучевой подготовки онкологических больных. Для снижения нейрокогнитивных и других постлучевых реакций и осложнений ряд авторов предлагает проводить РТ с применением boost-технологии, уменьшая объем облучения после подведения суммарной очаговой дозы (СОД) 46 Гр [17, 18].

Важным обстоятельством является тот факт, что возможной альтернативой дальнейшего прогресса в сторону улучшения результатов лечения первичных глиом головного мозга (WHO Grade III-IV) является оптимизация программы радиотерапии, а также сочетание стандартных методик радикального лечения с гипертермической электротерапией.

Целью работы является оценка эффективности лечения пациентов с первичными глиомами головного мозга высокой степени злокачественности (Grade III-IV) за счет применения адьювантной конформной дистанционной радиотерапии с последовательным «бустом» на фоне химиорадиомодификации темозоломидом в сочетании с модулированной гипертермической электротерапией (МГЭ).

Материалы и методы

Наше исследование основано на изучении предварительных результатов лечения 20 первичных пациентов с высококачественными глиомами головного мозга, получавшими адьювантное радиотерапевтическое лечение в Российском научном центре рентгенорадиологии МЗ РФ с 2019 по 2020 гг. При этом всем больным на 1 этапе выполнялось хирургическое лечение, причем у некоторых из них (7 пациентов) имелась остаточная опухолевая ткань. Критериями включения в исследование являлись: первичная верифицированная глиома головного мозга Grade III-IV, хирургическое удаление опухоли, отсутствие распространения опухоли на центральные структуры головного мозга, отсутствие дистантных очагов отсева опухоли, Индекс Карновского >50.

Согласно классификации ВОЗ, анапластическая астроцитомы (Grade III) наблюдалась у 8 пациентов (40%), а глиобластома (Grade IV) — у 12 больных (60%). Средний возраст пациентов составил 44 года при медиане возраста, равной 44,2 года.

После хирургического этапа специального лечения в адьювантном режиме было проведено химиолучевое лечение (курс дистанционной радиотерапии на фоне химиорадиомодификации темозоломидом (МНН — Temozolomidum) 75 мг/м² в дни проведения лучевого лечения, показания к которому определялись согласно клиническим рекомендациям RUSSCO и алгоритмам NCCN Central nervous system cancers версий от 2015 до 2020 годов. Всем пациентам лечение проводилось на линейных ускорителях фирмы Varian: «TrueBeam», «Unique» или «Clinac». В связи с характером роста первичных высококачественных глиом головного мозга зона субклинического распространения опухоли представляется довольно обширной. В связи с этим, для снижения нейрокогнитивных и других возможных постлучевых реакций и осложнений было принято решение проводить РТ с применением boost-технологии, уменьшая объем облучаемых тканей после подведения СОД 46 Гр.

При этом следует подчеркнуть, что на этапе предлучевой подготовки все пациенты были иммобилизованы в положении лежа на спине с использованием специальных термопластичных масок. Симуляционная компьютерная томография выполнялась с толщиной среза 0,1-0,3 см. Послеоперационные МРТ-изображения были совмещены с симуляционной КТ с использованием автоматической жесткой регистрации. Согласно предлагаемой нами методике, радиотерапия проводилась с использованием последовательного буста, сокращая объем облучения после подведения СОД 46 Гр. При этом общая суммарная очаговая доза составила 60 Гр (СТV 46 и СТV 60). Для оконтуривания использовались режимы МРТ T2/FLAIR и T1 с контрастом. Зона измененного сигнала на режимах T2/FLAIR определялась как начальный общий объем опухоли (GTV46). Программные инструменты автоматического расширения применяли изотропный край, чаще всего 0,5 см, к начальному GTV, чтобы создать начальный клинический целевой объем (СТV46), который затем вручную редактировался, чтобы он соответствовал анатомическим барьерам для распространения опухоли. В соответствии с утвержденными в центре клиническими рекомендациями по планированию лечения данной категории нейроонкологических больных, СТV46 не распространялся на кости или желудочки мозга, за пределы ткани мозга, на ствол мозга или контралатеральное полушарие, за исключением мозолистого тела или ножки головного мозга, где существуют пути к контралатеральному распространению. Геометрический запас 0,3 см был применен для создания целевого объема планирования (PTV46).

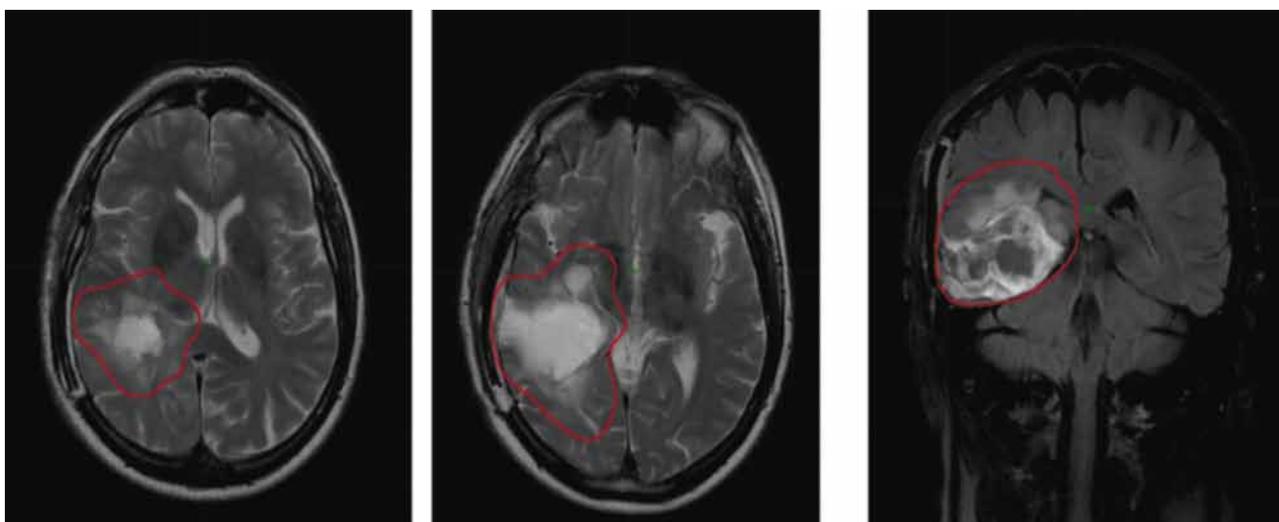


Рис. 1. Красным цветом обозначен GTV1 = изменения в T2/FLAIR + послеоперационная полость, CTV1 = GTV1 +0.5 см, не пересекая естественные барьеры для роста опухоли СОД 46Гр

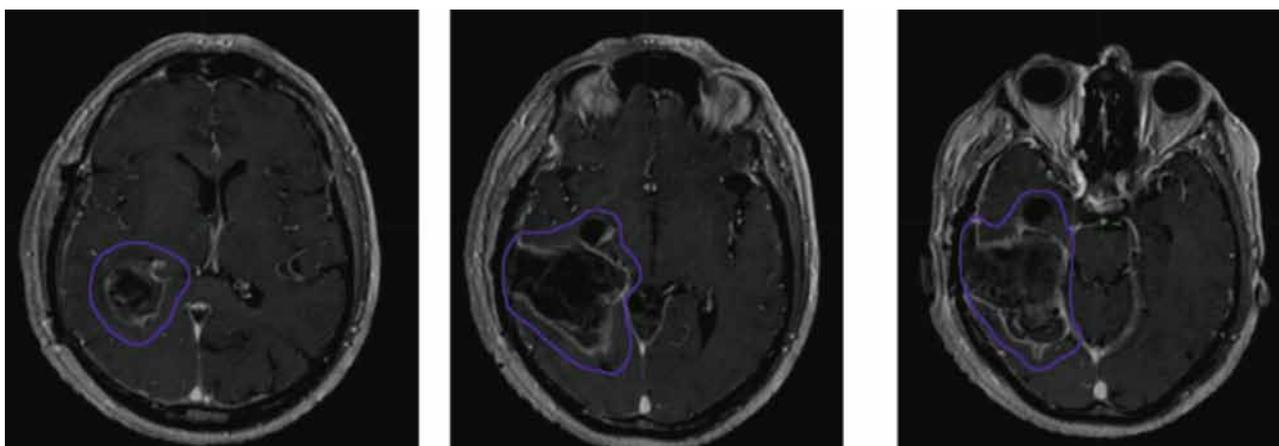


Рис. 2. Фиолетовым цветом обозначен GTV2 = зона контрастирования в T1 + послеоперационная полость, CTV2 = GTV2 + 0.5 см, не пересекая естественные барьеры для роста опухоли, СОД — 14 Гр



Рис. 3. Процедура онкотермии у пациентки с опухолью лобно-височной области головного мозга

Изменения на МРТ в режиме T1 до и после контрастирования использовали для определения полости резекции опухоли и любой остаточной опухоли и обозначались как “бустерная” GTV60. Затем создавался клинический целевой объем, применяя изотропный отступ (чаще всего 0,5 см) к “бусту” GTV60 и, анатомически ограничив его таким же образом, как и CTV46, получали CTV60.

Дистанционная радиотерапия проводилась в режиме стандартного фракционирования с РОД 2 Гр, первоначально до СОД 46 Гр (на объем CTV 46), далее использовался последовательный буст на объем CTV60 (7 фракций). Все больные получали лучевое лечение на ускорителях фирмы Varian, обладающих идентичными терапевтическими характеристиками. Дистанционное облучение проводилось с использованием трёх современных технологий конформной радиотерапии (3D CRT, IMRT, VMAT). Кроме того, на фоне лучевого лечения проводилась гипертермическая электро-терапия (онкотермия), воздействующая модулированным высокочастотным, 13,56 МГц, электрическим полем низкой мощности с использованием малого электрода (система OncoTherm EHY 2000, SE0123), 2 раза в неделю до сеанса радиотерапии. При этом первый сеанс ОТ продолжался 10 минут при минимальной мощности 30 Вт, а с каждым последующим сеансом мощность постепенно повышалась на 10 Вт и время лечения на 10 минут, достигая рекомендуемых общих значений мощности 80 Вт и времени — 60 минут. Сеанс радиотерапии проводился через 30 минут после окончания сеанса ОТ и на целевую область воздействовали авто-селективно хорошо позиционированной электродной системой, исключая из поля воздействия глаза и другие критические структуры. В целом, среднее количество сеансов онкотермии на пациента составило 10 (8-12).

Сопроводительная лекарственная терапия назначалась в 85% случаев (17 пациентов) в виде приема дексаметазона (4-8 мг в сутки в/м) и омега-3 (20 мг 1 раз в сутки per os). Следует подчеркнуть, что в процессе лечения ежедневно фиксировались малейшие изменения состояния пациента согласно шкале ECOG, а также по индексу Карновского. После окончания лечения всем больным через 1,5 и 3 мес. выполнялась контрольная МРТ головного мозга с контрастированием для оценки непосредственно эффекта лечения и возможного выявления признаков продолженного роста опухоли.

Результаты

Необходимо отметить, что ни у одного пациента не наблюдалось серьезных побочных эффектов. Больные, в целом, хорошо переносили лечение. Лишь у 4 человек (20%) наблюдалось локальное покраснение кожи и у 1 (5%) возникла незначительная эритема кожных покровов 1 степени. Головная боль и тошнота возникала у 3 (15%) пациентов, что, скорее всего, было связано с проявлением основного заболевания.

Также в процессе лечения ни у одного пациента не отмечалось появление и/или усиление отека головного мозга. Не было зарегистрировано ни одного случая повреждения глаз и/или нарушений зрения, что, безусловно, беспокоило пациентов перед началом проведения ОТ. Также ни у кого не ухудшилось качество жизни, даже касаясь субъективных ощущений больных. Касаясь проведения контрольных МРТ головного



Рис. 4. Локальное покраснение кожи у пациентки в зоне приложения датчика при проведении онкотермии

мозга, через 1,5 и 3 месяца после окончания лечения следует отметить, что данных за развитие продолженного роста опухоли и постлучевых осложнений получено не было.

Обсуждение

Проведение дистанционной радиотерапии при первичных глиомах головного Grade III-IV с последовательным сокращением объема облучаемых тканей с целью уменьшения постлучевых реакций и возможных осложнений и, как следствие, снижения риска развития нейрокогнитивных проблем у пациентов всегда вызывает опасения относительно возникновения краевых рецидивов опухоли, однако ряд авторов из других развитых стран (США) в своих исследованиях также высказывают мнение об эффективности методики последовательного «буста» [17, 18]. Представленные нами результаты согласуются с результатами других исследований по онкотермии, опубликованными ранее другими группами исследователей [19, 20, 21, 22, 23].

Выводы

Полученные нами первые предварительные результаты клинического применения позволяют констатировать безопасность онкотермического лечения, в частности пациентов с первичными высокозлокачественными глиомами головного мозга (не было зарегистрировано ни одного

случая ухудшения состояния больных на фоне проводимого лечения, повреждения глаз, нарастания отека головного мозга). Кроме того, необходимо подчеркнуть, что данный метод довольно удобен и прост в общемедицинском специализированном применении. Таким образом, проведение адьювантной химиолучевой терапии с применением последовательного буста в сочетании с онкотермией может способствовать, в какой-то мере, повышению эффективности специального лечения данной категории нейроонкологических больных.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гипертермическая электротерапия (онкотермия) при комбинированном и комплексном лечении глиом высокой степени злокачественности. Солодкий В.А., Паньшин Г.А., Измайлов Т.Р. Патент на изобретение RU 2692985 C2, 28.06.2019. Заявка № 2017133769 от 28.09.2017.
2. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (Заболеваемость и смертность). Под редакцией А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. Москва, 2019: 14.
3. Siegel R., Ma J., Zou Z., Jemal A. Статистика рака, 2014. CA Cancer J Clin. 2014; 64 (1): 9-29.
4. Солодкий В.А., Паньшин Г.А., Харченко Н.В., Цаллагова З.С., Милюков С.М., Измайлов Т.Р. Оценка влияния различных параметров радиотерапии на результаты лечения инфильтративных глиом головного мозга низкой степени злокачественности WHO Grade II. Сибирский онкологический журнал. 2017;16(4):11-18.
5. Medical Research Council Brain Tumor Working Party: Randomized Trial of Procarbazine, Lomustine, and Vincristine in the Adjuvant treatment of High-grade Astrocytoma: A Medical Research Council Trial. J. Clin. Oncol. 2001;19:509-518.
6. Brandes A.A., Bartolotti M., Franceschi E. Second surgery for recurrent glioblastoma: advantages and pitfalls., Expert Rev Anticancer Ther. 2013 May; 13(5):583-7.
7. Солодкий В.А., Паньшин Г.А., Измайлов Т.Р. Радиотерапевтическое лечение первичных злокачественных опухолей головного мозга. LAMBERT Academic Publishing. 2018: 21.
8. Kurzen H., Schmitt S., Naher H. et al. Inhibition of angiogenesis by non-toxic doses of temozolomide. Anticancer Drugs. 2003;14(7):515-22.
9. Siminia P., van der Zee J., Wondergem J., Haveman J. Effect of hyperthermia on the central nervous system: review. Int. J. Hyperthermia. 1994;10:1-30.
10. Haveman J., Siminia P., Wondergem J. et al. Effects of hyperthermia on the central nervous system: what was learnt from animal studies? Int. J. Hyperthermia. 2005;21:473-487.
11. Sahimbas H., Groenemeyer D.H.W., Boecher E. et al. Hyperthermia treatment of advanced relapsed glioma and astrocytoma [abstract] 9th. ICHO. 2004:85.
12. Yeo S-G. Definitive radiotherapy with concurrent oncothermia for stage IIIB nonsmallcell lung cancer: A case report. Exp Ther Med. 2015; 10: 769-772. doi:10.3892/etm.2015.2567.
13. Dani A., Varkonyi A., Magyar T., Szasz A. Clinical study for advanced pancreas cancer treated by oncothermia. Forum Hyperthermie. 2008; 1:13-19.
14. Dani A., Varkonyi A., Magyar T., Szasz A. A retrospective study of 1180 cancer patients treated by oncothermia.
15. Szasz Andras, Szasz Nora, Szasz Oliver. Oncothermia: Principles and Practices, 2011.
16. Bette S., Barz M., Huber T. et al. Retrospective Analysis of Radiological Recurrence Patterns in Glioblastoma, Their Prognostic Value And Association to Postoperative Infarct Volume. Sci Rep. 2018; 8:4561.
17. Mark W McDonald, Hui-Kuo G Shu, Walter J Curran Jr et al. Pattern of failure after limited margin radiotherapy and temozolomide for glioblastoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011 Jan 1;79(1):130-6.
18. Minniti L.G., Amalio D., Amichetti M. Patterns of failure and comparison of different target volume delineations in patients with glioblastoma treated with conformal radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide. Radiother Oncol. 2010 Dec; 97(3):377-81.
19. Sahinbas H., Baier J., Gronemeyer D.W.H. et al. Retrospective clinical study of adjuvant electro-hyperthermia treatment of advanced brain-gliomas. Deutsche Zeitschrift für Onkologie. 2007; 39; 154-160.
20. Szasz A. Brain glioma results by oncothermia, a review Expanding the Frontiers of Thermal Biology, Medicine and Physics Annual Meeting of Society of Thermal Medicine, Tucson, USA. 2009.
21. Szasz A., Sahinbas H., Dani A. Electro- hyperthermia for anaplastic astrocytoma and glioblastoma multiforme. ICACT, Paris. 2004.
22. I Российская научно-практическая конференция с международным участием «Онкотермия как универсальный модификатор в онкологии». Москва, 2012.
23. Sh You, Kim S. Feasibility of modulated electro-hyperthermia in preoperative treatment for locally advanced rectal cancer: early phase 2 clinical results.

Поступила в редакцию 12.10.2020 г.

*V.A. Solodkiy, G.A. Panshin, T.R. Izmailov,
T.A. Shevchenko*

**The first experience of application
of remote radiotherapy in combination with
hyperthermia and electrotherapy (oncothermia)
in the treatment of patients with primary
gliomas of the brain of a high degree
of malignancy**

Russian Scientific Center of Roengenoradiology of Russia,
Moscow

High-grade brain gliomas are characterized by a rapid clinical course and a 2-year survival rate of 8-12%. Despite the improvement of methods of surgery, radiotherapy (RT), and systemic drug therapy, it is still not possible to significantly increase the overall and relapse-free survival in patients with this neuro-oncological pathology, and the combination of RT and CT with hyperthermic electrotherapy (oncothermy) (OT) looks like a promising method that helps to increase the effectiveness of special treatment.

At the same time, oncothermia does not cause brain edema and does not worsen the quality of life of neuro-oncological patients. At the same time, a possible alternative to further progress in improving the results of treatment of primary brain gliomas (WHO Grade III-IV) is not only to optimize the radiotherapy program, but also to combine standard methods of radical treatment with hyperthermic electrotherapy.

This article presents preliminary immediate results of treatment of 20 patients who received special treatment in the RSCRR with an assessment of the toxicity and safety of its implementation and with an assessment of the likely resumption of continued tumor growth 1.5 and 3 months after the end of treatment. In General, the data obtained indicate the safety of the developed method of special treatment of this category of neuro-oncological patients, which confirms the results obtained in 28.09.2019 patent for an invention. However, for final conclusions, further clinical studies are required on a larger group of patients with longer follow-up periods, followed by a thorough analysis of the results.

Key words: radiotherapy, glioblastoma, oncothermia, high grade gliomas, electro-hyperthermia