

# Efficacia e sicurezza della termoterapia intratumorale tramite nanoparticelle magnetiche di ossido di ferro combinata con la radioterapia esterna su pazienti affetti da glioblastoma multifforme ricorrente

Klaus Maier-Hauff • Frank Ulrich • Dirk Nestler •  
Hendrik Niehoff • Peter Wust • Burghard Thiesen •  
Helmut Orawa • Volker Budach • Andreas Jordan

Ricevuto: 11 giugno 2010 / Accettato: 26 agosto 2010  
©The Author(s) 2010. This article is published with open access at Springerlink.com

**Sommario** Le opzioni terapeutiche nei casi di glioblastoma multifforme ricorrente sono spesso limitate. Abbiamo studiato se il trattamento con una nuova procedura di termoterapia intratumorale tramite l'utilizzo di nanoparticelle magnetiche migliorasse i valori di sopravvivenza. In uno studio clinico a braccio singolo, effettuato in due centri, 66 pazienti (59 con glioblastoma ricorrente) hanno ricevuto l'instillazione intratumorale, con controllo neuronavigato, di una dispersione acquosa di nanoparticelle di ossido di ferro (magnetite) e successivo riscaldamento delle particelle in un campo magnetico alternato. Il trattamento è stato combinato con la radioterapia stereotassica frazionata. È stata applicata una dose mediana di 30 Gy con un frazionamento di 5x2 Gy/settimana. Lo scopo primario dello studio era l'osservazione della sopravvivenza globale dopo la diagnosi della prima recidiva del tumore (OS-2), mentre quello secondario riguardava la sopravvivenza globale dopo la diagnosi del tumore primario (OS-1). I tempi di sopravvivenza sono stati calcolati utilizzando il metodo

Kaplan-Meier. Le analisi sono state effettuate sugli intenti iniziali di trattamento. La sopravvivenza globale mediana dalla diagnosi della prima recidiva del tumore (OS-2) tra i 59 pazienti con glioblastoma ricorrente è stata di 13,4 mesi (con intervallo di confidenza al 95% tra 10,6 e 16,2 mesi). L'OS-1 mediana è stata di 23,2 mesi, mentre l'intervallo di tempo mediano tra la diagnosi primaria e la prima recidiva tumorale è stato di 8,0 mesi. Solo il volume del tumore all'ingresso nello studio era significativamente correlato alla conseguente sopravvivenza ( $P < 0,01$ ).

Non è stato possibile determinare altre variabili che predissero una sopravvivenza più lunga. Gli effetti collaterali del nuovo approccio terapeutico sono risultati moderati e non sono state osservate complicazioni gravi.

La termoterapia con nanoparticelle magnetiche in combinazione con una dose ridotta di radiazioni è sicura ed efficace, e porta a un allungamento di OS-2 rispetto alle terapie convenzionalmente utilizzate nel trattamento del glioblastoma ricorrente.

**Dichiarazione di trasparenza** Andreas Jordan e Burghard Thiesen sono dipendenti di MagForce Nanotechnologies.

**Parole chiave** Glioblastoma • Nanoparticelle magnetiche • Radioterapia • Ricorrenza tumorale (recidiva) • Termoterapia

K. Maier-Hauff • D. Nestler  
Department of Neurosurgery, Bundeswehrkrankenhaus Berlin,  
Scharnhorststr. 13, 10115 Berlin, Germany  
e-mail: maier-hauff@cbn-berlin.de

F. Ulrich • H. Niehoff  
Clinic for Neurosurgery, HeliosKlinikum Krefeld,  
Krefeld, Germany

P. Wust • V. Budach • A. Jordan  
Department of Radiotherapy, Charite - Universitätsmedizin  
Berlin, Berlin, Germany

B. Thiesen • A. Jordan  
MagForce Nanotechnologies AG, Berlin, Germany

H. Orawa  
Coordination Centre for Clinical Studies (KKS),  
Charite - Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany

## Introduzione

Per la maggior parte dei pazienti con nuova diagnosi di glioblastoma multifforme (GBM), lo standard di cura consiste nella resezione del tumore seguita da radioterapia post-operatoria combinata con temozolomide [1, 2]. Tuttavia, quando il tumore si ripresenta, il trattamento successivo diventa altamente specifico, tenendo conto sia dello storico clinico sia delle dimensioni e della posizione del tumore. Non tutti i pazienti sono idonei a ogni tipo di terapia di salvataggio, ma esiste un sottogruppo di pazienti che può trarre beneficio dal massimo sforzo terapeutico [3]. La rimozione chirurgica del tumore ricorrente dovrebbe essere considerata per tutti i pazienti [4]; la resezione ripetuta del GBM ricorrente ha infatti mostrato un migliora-

mento della sopravvivenza senza progressione [5], anche se la sua efficacia e utilità generale dipendono chiaramente dall'esperienza e dall'atteggiamento del rispettivo chirurgo. La re-irradiazione è possibile in molti pazienti [6-11], e in particolare l'uso di tecniche stereotassiche ha portato a un aumento della sopravvivenza mediana post-recidiva a 8-10 mesi [12-14]. Tuttavia, non c'è ancora accordo generale su quale tecnica di radiazione e frazionamento sia più appropriata, e la scelta spesso sembra dipendere dalle opzioni di radioterapia disponibili per il medico curante. La chemioterapia è l'opzione di trattamento più comune per il glioblastoma ricorrente, e numerosi studi hanno dimostrato la sicurezza e l'efficacia di vari agenti, da utilizzare singolarmente o in combinazione [15-19].

Oltre a queste terapie standard, certi approcci terapeutici alternativi hanno in qualche misura prodotto risultati promettenti o sono oggetto di indagini in corso [20-25]. La necessità di opzioni di trattamento più efficaci, tuttavia, rimane profonda. Una di queste opzioni – l'ipertermia – ha già dimostrato un'efficacia specifica nel trattamento del glioblastoma [26], ma l'elevato sforzo chirurgico richiesto per impiantare array di cateteri all'interno del tumore e la morbidità non trascurabile del paziente hanno ostacolato la sua effettiva introduzione nella pratica clinica.

La combinazione dell'ipertermia con la radioterapia aumenta gli effetti citotossici, e vari studi clinici che studiano diverse tecniche in diversi siti tumorali hanno dimostrato i benefici di un tale trattamento combinato [27-29]. Nel nostro nuovo approccio, ovvero la termoterapia intratumorale con nanoparticelle magnetiche (terapia Nano-Cancer®), nanoparticelle biocompatibili di ossido di ferro vengono iniettate direttamente nel tumore, e successivamente stimolate da un campo magnetico alternato per generare calore. La fattibilità e l'efficacia di questo approccio sono state dimostrate in studi pre-clinici [30, 31], clinici [32-34] e post-mortem [35].

L'obiettivo del presente studio è stato quello di determinare l'efficacia della termoterapia intratumorale in combinazione con la radioterapia stereotassica frazionata per il trattamento del glioblastoma ricorrente.

## Metodi

### *Progettazione dello studio e selezione dei pazienti da includere*

Questo studio di fase II, prospettico, a braccio singolo, a due centri, è iniziato nell'aprile 2005 e si è concluso a settembre 2009. La popolazione dello studio consisteva di 66 pazienti. Sette di questi non hanno soddisfatto i criteri di inclusione, cosicché nell'analisi statistica della sopravvivenza globale sono stati effettivamente inclusi 59 pazienti (54% maschi) con glioblastoma ricorrente.

I criteri chiave per l'inclusione nello studio erano: diagnosi istologica di glioblastoma sopratentoriale; evidenza inequivocabile di recidiva o progressione (come determinato dai medici di riferimento in seguito a esami di risonanza magnetica) con un massimo di tre focolai aggiuntivi; di-

mensione massima del tumore di 7 cm; assenza di infiltrazione del tumore nel ventricolo, nel tronco cerebrale, nel corpo calloso o nel sito controlaterale; età compresa tra 18 e 75 anni; indice di Karnofsky (Karnofsky performance score, KPS)  $\geq 60$ ; e una aspettativa di vita di almeno 3 mesi. La presenza di parti metalliche inamovibili nell'area di trattamento, di pacemaker cardiaco o defibrillatore impiantato erano tutti criteri di esclusione. Lo studio, approvato dalle commissioni di revisione istituzionale dei centri partecipanti, è stato condotto secondo i principi della Dichiarazione di Helsinki. Tutti i pazienti hanno certificato il loro consenso pienamente informato.

Dopo la procedura di trattamento, i pazienti sono stati monitorati a intervalli di 3 mesi con esami clinici di follow-up, comprese scansioni TAC. Un paziente è deceduto durante il periodo di follow-up, e in questo caso la sopravvivenza è stata considerata fino al momento della sua ultima TAC. I dati su eventuali trattamenti successivi per la progressione del tumore dopo la termo/radioterapia non sono stati raccolti sistematicamente.

### *Applicatore di campo magnetico e fluido magnetico*

La termoterapia è stata eseguita utilizzando l'applicatore di campo magnetico alternato MFH 300F con unità terapeutica integrata (NanoActivator® F100; MagForce Nanotechnologies, Berlino, Germania). L'intensità del campo magnetico alternato (100 kHz) può essere regolata da 2 a 15 kA/m. L'applicatore è progettato per un uso universale nel trattamento dei tumori in qualsiasi parte del corpo.

Il fluido magnetico MFL AS1 (NanoTherm® AS1; MagForce Nanotechnologies), ovvero una dispersione acquosa di nanoparticelle superparamagnetiche con una concentrazione di ferro di 112 mg/ml, rappresenta il trasduttore di energia. Le nanoparticelle sono formate da nuclei di magnetite ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ), un ossido di ferro, di circa 12 nm di diametro con un rivestimento di aminosilano, che agisce per garantire che i depositi di nanoparticelle rimangano stabili all'interno del tessuto tumorale. I nuclei di magnetite possiedono un momento magnetico intrinseco, che può essere stimolato dal campo magnetico alternato applicato esternamente per creare calore attraverso processi di rilassamento. L'alta concentrazione di ferro era necessaria per generare calore sufficiente all'interno del tumore in modo da realizzare una termoterapia efficace, minimizzando contemporaneamente il volume del fluido instillato.

### *Instillazione e termoterapia*

Prima del trattamento, è stato necessario rimuovere tutti i materiali metallici presenti entro un raggio di 40 cm dalla zona di trattamento, in particolare otturazioni, corone e impianti dentali di vario tipo.

Il fluido magnetico è stato instillato utilizzando il controllo neuronavigato in anestesia generale, in una procedura paragonabile a una biopsia cerebrale ad ago. La quantità mediana di fluido magnetico iniettato è stata di 4,5 ml

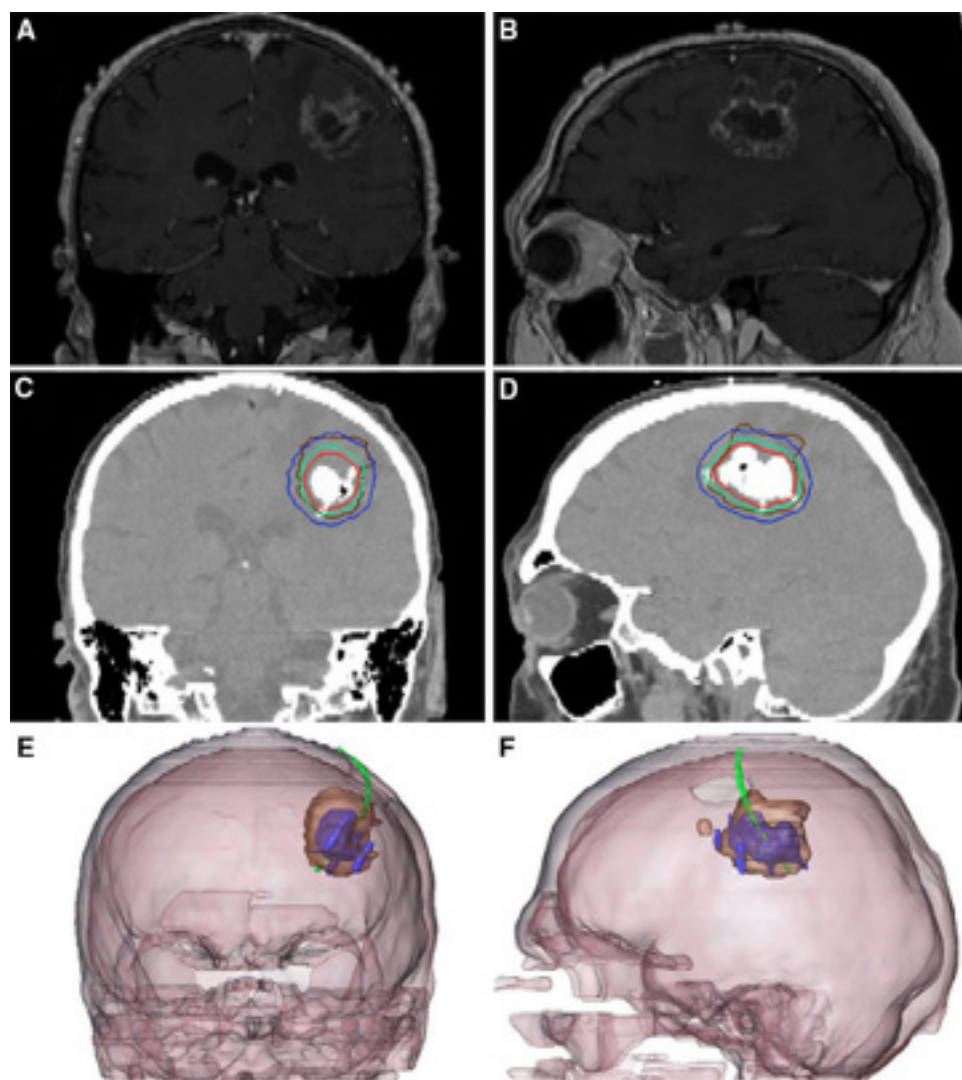
(nell'intervallo 0,5-11,6 ml), corrispondente a un dosaggio mediano di 0,28 ml di fluido magnetico per cm<sup>3</sup> di volume tumorale. Dopo l'instillazione del fluido magnetico, un catetere termometrico chiuso (con diametro esterno di 1,0 mm) è stato collocato nella zona bersaglio.

In seguito, la densità delle nanoparticelle è stata mappata utilizzando l'imaging TAC in modo da poter pianificare i parametri di trattamento per la successiva termoterapia intratumorale (Fig. 1). Sulla base della distribuzione della densità delle nanoparticelle, il loro tasso di assorbimento specifico noto (specific absorption rate, SAR), e la perfusione stimata all'interno dell'area tumorale, la generazione di calore all'interno del tessuto bersaglio può essere determinata in funzione dell'intensità del campo magnetico utilizzando l'equazione di trasferimento del bio-calore. L'obiettivo era quello di stabilire l'intensità del campo magnetico in modo da non superare una temperatura di 43°C oltre un margine di 2 cm intorno al tumore. Ulteriori dettagli di questo processo di pianificazione del trattamento, denominato analisi post-instillazione (post-instillation analysis, PIA), sono stati descritti da Gneveckow et al. [36].

Il trattamento di ipertermia ha consistito generalmente di sei sessioni bisettimanali, e la durata di ogni sessione era di 1 ora. Durante le prime due sessioni, la procedura è stata controllata usando le misure dirette della temperatura dal catetere di termometria precedentemente disposto. Poiché l'intensità di campo massima delle sessioni rimanenti non superava quella delle prime due sessioni, queste sono state eseguite senza misurazione diretta della temperatura. La temperatura di picco mediana misurata nell'area del tumore durante le sessioni di termoterapia era di 51,2°C (massimo registrato: 82,0°C).

#### Radioterapia aggiuntiva

La radioterapia stereotassica è stata eseguita immediatamente prima o dopo le sessioni di termoterapia intratumorale con un sistema Novalis 6 MV (Varian, Palo Alto, USA; BrainLAB, Kirchheim, Germania). Il volume bersaglio di pianificazione (planning target value, PTV) racchiudeva le regioni di aumento del contrasto, compresa qualsiasi cavi-



**Fig. 1** Recidiva del glioblastoma.

**A,B** Risonanza magnetica cerebrale pre-trattamento.

**C,D** TAC post-installazione che mostra i depositi di nanoparticelle magnetiche come aree iperdense. Le linee isotermitiche indicano le temperature di trattamento calcolate tra 40°C (blu) e 50°C (rosso). La linea marrone-

rappresenta l'area del tumore.

**E,F** ricostruzione 3D della combinazione di MRI e TAC che mostra il tumore (marrone), il fluido magnetico (blu) e il catetere per la termometria (verde).



tà di resezione e un margine aggiuntivo di 3 mm. Il PTV mediano era di 46,5 cm<sup>3</sup> (nell'intervallo 6,6-108,0 cm<sup>3</sup>). La pianificazione del trattamento per la radioterapia è stata fatta utilizzando il software Brainscan® o iPlan® (BrainLAB, Feldkirchen, Germania). Una dose mediana biologicamente equivalente (BED) di 30 Gy è stata somministrata nel ≥95% del PTV, generalmente frazionata come 5 x 2 Gy a settimana.

### Analisi statistica

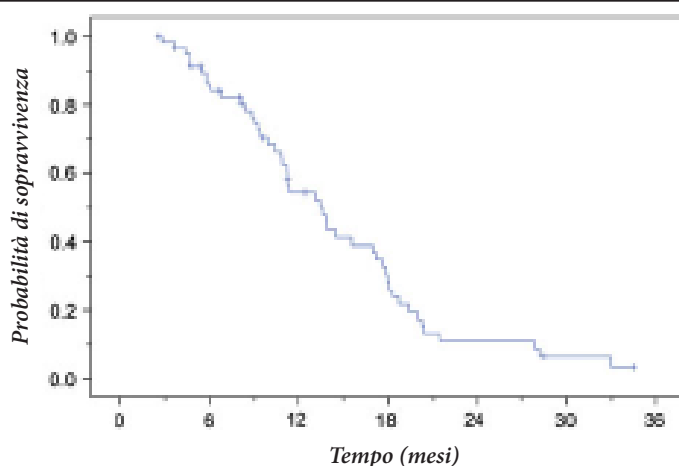
I tempi di sopravvivenza sono stati calcolati con il metodo Kaplan-Meier. L'obiettivo primario dello studio era la sopravvivenza globale dopo la prima diagnosi di recidiva o progressione del tumore (OS-2). L'obiettivo secondario era la sopravvivenza complessiva dal momento della diagnosi primaria di glioblastoma (OS-1). L'influenza dei fattori prognostici sulla sopravvivenza è stata valutata usando il test logrank, mentre per l'analisi di correlazione ci siamo basati sul coefficiente di correlazione di Pearson. Per le analisi statistiche abbiamo utilizzato il programma software SPSS Statistics 18.

### Risultati

L'età mediana dei pazienti all'ingresso dello studio era di 55,7 anni. Un totale di 41 pazienti aveva precedentemente ricevuto una resezione tumorale completa e 15 una subtotale alla diagnosi primaria. In 2 pazienti era stata eseguita solo una biopsia, e per 1 paziente non è stato possibile ricostruire l'estensione della resezione. L'intervallo di tempo mediano tra la diagnosi del glioblastoma primario e la prima recidiva/progressione del tumore (TTP-1) era di 8,0 mesi. Ulteriori dettagli sulla popolazione dello studio sono elencati nella Tabella 1.

**Tabella 1** Caratteristiche dei pazienti (n=59)

	Num.	(%)
Terapia di prima linea (first-line)		
Resezione	56	95
Radioterapia	58	98
Chemioterapia	51	86
Pazienti con trattamenti precedenti in seguito a ricomparsa del tumore ma prima dell'inclusione nello studio	24	41
Resezione	11	19
Radioterapia	2	3
Chemioterapia	17	29
Range KPS a inizio studio	90 (60-100)	
KPS ≥80	46	78
Età mediana a inizio studio	55,7	
Pazienti con età <50	23	39
Pazienti con età ≥50	36	61



**Fig. 2** Tasso di sopravvivenza globale dopo la diagnosi della prima recidiva/progressione tumorale (OS-2) di 59 pazienti con glioblastoma trattati nel reintervento con termo-/radioterapia combinata.

Nel periodo dello studio che si è concluso il 30 settembre 2009, 47 dei 59 pazienti con glioblastoma ricorrente sono deceduti. Solo in 41 di questi non c'era alcun dubbio che il decesso fosse causato dalla crescita del tumore. Tuttavia, con approccio conservativo, tutti i 47 decessi sono stati considerati come legati alla presenza del tumore.

La OS-2 mediana stimata con il metodo Kaplan-Meier era di 13,4 mesi (con intervallo di confidenza al 95% tra 10,6 e 16,2 mesi) nella popolazione di studio (Fig. 2). Differenziando la popolazione dello studio tra coloro che avevano ricevuto un trattamento precedente dopo la prima recidiva del tumore (n=24, vedi Tabella 1) e coloro che non l'avevano ricevuto (n=35), la mediana OS-2 per i primi era di 13,9 mesi (con intervallo di confidenza al 95% tra 10,9 e 16,8), rispetto a 11,2 mesi (con intervallo di confidenza al 95% tra 6,7 e 15,6) per i secondi. La OS-1 mediana era di 23,2 mesi con un intervallo di confidenza al 95% tra 17,2 e 29,2 mesi.

Tutti i fattori prognostici standard sono stati analizzati per il loro impatto sulla sopravvivenza.

Solo il volume del tumore all'ingresso dello studio era significativamente correlato alla sopravvivenza successiva (test logrank:  $P < 0.01$ ). Nessun altro fattore – età, KPS, TTP-1, o trattamento precedente alla prima recidiva – ha mostrato un valore prognostico significativo sulla OS-2. Solo tra TTP-1 e OS-1 c'era una correlazione lineare positiva significativamente diversa da zero ( $r = 0,65$ ;  $P < 0,01$ ). Il coefficiente di correlazione di Pearson ( $r$ ) tra TTP-1 e OS-2, tuttavia, era quasi zero (nessuna correlazione). Non sono state osservate correlazioni tra la posizione del tumore, le dimensioni o le temperature di trattamento raggiunte e OS-2 o con gli effetti collaterali osservati.

Gli effetti collaterali acuti durante la termoterapia sono stati classificati secondo la versione 2.0 dei cosiddetti Common Toxicity Criteria (CTC). I seguenti effetti collaterali sono stati osservati in più di un paziente.

Durante le sessioni di termoterapia, 33 pazienti (50,0%) hanno mostrato una sudorazione fino al grado 1, e 31 (47,0%) hanno riferito una sensazione generale di calore nella zona di trattamento. In 6 pazienti (9,1%), la tempera-

tura corporea durante la termoterapia ha superato i 38°C (stress termico di grado 1-3), mentre la temperatura corporea di tutti gli altri pazienti è aumentata solo leggermente durante la procedura di trattamento. Non è stato possibile stabilire una correlazione tra l'aumento della temperatura corporea e la dimensione o il numero di lesioni trattate.

Dodici pazienti (18,2%) hanno presentato una tachicardia di grado 1 durante la procedura di termoterapia. In 10 pazienti sono state osservate fluttuazioni di breve durata della pressione sanguigna che non hanno richiesto trattamento: ipertonia in 7 (10,6%) e ipotonia in 3 (4,5%).

Nove pazienti (13,6%) hanno riferito mal di testa durante la termoterapia. Questi disturbi sono stati generalmente lievi e temporanei, ma in 3 pazienti hanno determinato l'interruzione delle singole sessioni di termoterapia. È possibile che siano stati causati da un aumento transitorio della pressione intracranica derivante dall'aumento locale della temperatura. Quindici pazienti (22,7%) hanno avuto convulsioni, per lo più focali. I farmaci antiepilettici (AED) già assunti dai pazienti sono stati mantenuti. Mentre gli AED non sono stati somministrati profilatticamente prima dell'inizio della terapia in questo studio, questo approccio dovrebbe essere considerato in futuro.

Quattordici pazienti (21,2%) hanno mostrato disturbi motori, per lo più come un peggioramento di emiparesi già esistenti. In 4 di questi, i sintomi sono apparsi dopo la procedura di instillazione delle nanoparticelle, mentre negli altri 10 i disturbi motori sono stati osservati dopo un numero variabile di sessioni di termoterapia.

Tramite imaging TAC, in 6 di questi pazienti è stato possibile osservare un allargamento dell'edema perifocale. Tuttavia, solo 2 (3,0%) dei pazienti con convulsioni o disturbi motori hanno dimostrato tali disturbi neurologici per la prima volta.

Con l'eccezione del peggioramento dell'emiparesi, non sono stati osservati effetti collaterali prolungati. In 19 pazienti, i parametri chiave del metabolismo del ferro (ferritina, transferrina, saturazione della transferrina, ferro sierico) sono stati testati sia prima che dopo l'instillazione del fluido magnetico, e non ci sono state indicazioni di rilascio di ferro dai depositi intratumorali o di metabolizzazione.

## Discussione

L'obiettivo del presente studio a braccio singolo è stato quello di dimostrare l'efficacia clinica della termoterapia intratumorale di nuova concezione, che si basa sull'utilizzo di nanoparticelle magnetiche in combinazione con l'irradiazione percutanea per il trattamento del GBM ricorrente. Poiché questo studio non è randomizzato, riconosciamo specificamente il potenziale di bias nella selezione dei pazienti. Una randomizzazione sarebbe stata in teoria possibile, ma estremamente difficile nella pratica, perché i pazienti con glioblastoma ricorrente sono profondamente consapevoli della loro mortalità imminente e quindi tendono ad assumere decisioni assai ponderate su qualsiasi loro eventuale partecipazioni a nuove terapie sperimentali. La maggior parte si dimostrerebbe riluttante a partecipare

a uno studio randomizzato in cui poter ricevere solo un trattamento di supporto; reclutare pazienti per studi randomizzati sarebbe stato quindi difficoltoso, e avrebbe esteso notevolmente il tempo necessario per questo studio.

Come per molti altri carcinomi, i fattori prognostici pre-terapia sono i principali determinanti del tasso di sopravvivenza globale [37, 38], e la sopravvivenza può mostrare una maggiore correlazione con questi fattori rispetto a qualsiasi trattamento specifico. La selezione di controlli storici da studi passati non è quindi priva di problematiche, poiché questi spesso coinvolgono solo piccole popolazioni con diversi fattori prognostici (in particolare KPS, età e trattamento precedente). Per questo motivo, molti studi hanno utilizzato la meta-analisi di Wong et al. [39] come popolazione storica di riferimento. Secondo quello studio, la sopravvivenza mediana per i pazienti trattati con la chemioterapia dopo la recidiva del glioblastoma era di 5,8 mesi. Tuttavia, i risultati recentemente pubblicati dallo studio EORTC-NCIC sul glioblastoma primario di Stupp et al. [1, 2] comprendono l'uso più recente della temozolomide come standard attuale nel trattamento del glioblastoma primario, e quindi stabiliscono, in linea di principio, una nuova base per i dati sulla sopravvivenza. La OS-2 ricavata è particolarmente adatto al confronto diretto con i risultati di studi futuri, perché la terapia primaria è stata condotta su una vasta popolazione di pazienti (n=287) utilizzando questo trattamento standard attualmente prevalente, mentre nelle fasi di recidiva/progressione i pazienti sono stati trattati a discrezione dei medici di riferimento. I dati su OS-2 di questo studio possono quindi essere considerati ampiamente rappresentativi della sopravvivenza mediana utilizzando la gamma di terapie di salvataggio attualmente disponibili.

Pur riconoscendo i problemi di comparabilità dei dati tra il nostro e altri studi, l'allungamento della OS-2 mediana a 13,4 mesi nel nostro studio rispetto ai 6,2 mesi nella popolazione dello studio Stupp [2] può essere indubbiamente considerato significativo (utilizzando il metodo statistico di Simon [40]). Si noti, in particolare, che non si stanno confrontando i risultati della terapia primaria, ma piuttosto la sopravvivenza dopo il miglior trattamento possibile alla recidiva del tumore in seguito a un trattamento standard di prima linea.

Un'ulteriore prova che indica la superiorità di questa nuova terapia è fornita dalla mediana dell'obiettivo secondario dello studio, ovvero quella di OS-1, che con 23,2 mesi ha sostanzialmente superato la mediana di 14,6 mesi nel gruppo di riferimento [1]. Confrontando l'aumento della mediana OS-2 di 7,2 mesi con il guadagno in OS-1 di 8,6 mesi, è evidente che la maggior parte del guadagno in sopravvivenza globale è avvenuta successivamente alla recidiva, e che quindi può essere attribuita specificamente alla termo/radioterapia. Se si restringe il gruppo di studio ai soli pazienti che non avevano ricevuto alcun trattamento precedente dopo la loro prima recidiva (n=35), la mediana OS-2 si riduce a 11,2 mesi, ma rimane molto maggiore dei 6,2 mesi. Si può quindi dedurre che l'aumento osservato nella sopravvivenza non è attribuibile ad alcun trattamento

precedente della recidiva prima dell'ingresso nello studio. I restanti pazienti che erano stati precedentemente trattati (n=24) hanno avuto una mediana di OS-2 di 13,9 mesi.

L'età mediana della popolazione di studio (56 anni) era estremamente vicina alla popolazione di riferimento (57 anni), e il TTP-1 mediano presentava una modesta differenza (8,0 vs 6,9 mesi), suggerendo che i risultati dello studio non sono stati materialmente influenzati dalla selezione dei pazienti e che sono quindi da considerarsi clinicamente rilevanti. I dati su altri fattori prognostici, come il volume tumorale e il KPS alla recidiva, non erano purtroppo disponibili per la popolazione di riferimento.

Oltre a esaminare il ruolo potenziale della selezione dei pazienti sulla sopravvivenza, deve essere affrontata anche la misura in cui la radioterapia aggiuntiva potrebbe aver contribuito all'aumento della sopravvivenza. Studi precedenti sulla radioterapia stereotassica frazionata in seguito a recidiva di GBM, tuttavia, dimostrano solo un aumento inferiore della sopravvivenza mediana, e in piccoli gruppi di pazienti. Hudes et al. [8] e Vordermark et al. [13] hanno raggiunto rispettivamente OS-2 di 10,5 mesi (n=19) e 7,9 mesi (n=14) usando la radioterapia stereotassica ipofrazionata, ma entrambi questi studi hanno riguardato volumi tumorali relativamente piccoli. Tuttavia, uno studio retrospettivo di Combs et al. ha coinvolto volumi tumorali simili in una popolazione di pazienti comparabile (in termini di KPS ed età), trovando una sopravvivenza mediana di 8,1 mesi dopo la re-irradiazione stereotassica frazionata a un livello di 36 Gy [12].

Il notevole aumento della sopravvivenza globale nel nostro studio attraverso la combinazione della termoterapia con un dosaggio di radioterapia inferiore di 30 Gy indica quindi l'efficacia del calore applicato, almeno in questa combinazione. Va sottolineato che gli studi di radiocirurgia stereotassica che coinvolgono tumori di volume significativamente inferiore non offrono necessariamente una base valida di confronto con i risultati del nostro studio.

Anche con una selezione ponderata di pazienti in trattamento per GBM ricorrente utilizzando criteri predefiniti, Hau et al. [3] sono riusciti a dimostrare solo un modesto aumento della OS-2 a 7,6 mesi, sebbene vada notato che, con un KPS mediano di 70 e un TTP-1 di 6 mesi, la prognosi per il loro gruppo di pazienti era presumibilmente di poco peggiore rispetto alla nostra popolazione di studio.

Per quanto riguarda la sicurezza, la termoterapia intratumorale offre un approccio all'ipertermia (o termoablazione) con effetti collaterali di entità moderata.

Questo nuovo approccio presenta due vantaggi che meritano di essere menzionati: in primo luogo, la necessità di rimuovere tutte le parti metalliche entro 40 cm dall'area di trattamento (per esempio, tutti gli impianti dentali), e in secondo luogo, l'esclusione indefinita della risonanza magnetica (MRI) per la diagnosi della successiva progressione del tumore. Rimangono, tuttavia, altri metodi efficaci oltre alle scansioni TAC per monitorare la progressione della malattia, tra cui PET e SPECT, che rispetto alla risonanza magnetica possono essere considerati altrettanto validi. Al di fuori dell'area dei depositi delle nanoparticelle,

la risonanza magnetica convenzionale secondo la pratica corrente può ancora essere utilizzata senza alcuna limitazione. Va notato che l'esclusione della risonanza magnetica per la valutazione della progressione tumorale non deriva dagli eventuali effetti della MRI sulle nanoparticelle ma, al contrario, dagli artefatti della risonanza magnetica che potrebbero risultare a causa delle concentrazioni molto elevate delle particelle utilizzate. In confronto, le nanoparticelle di ossido di ferro sono usate in concentrazioni molto più basse per il targeting terapeutico e la MRI del glioblastoma potenziata con contrasto [41].

Considerando gli effetti collaterali osservati nel loro insieme, la termoterapia intratumorale può essere considerata sicura e ben tollerata rispetto ad altre opzioni di trattamento disponibili. Il nostro studio dimostra anche che, nel gruppo di pazienti indicato, questo nuovo approccio terapeutico in combinazione con la radioterapia stereotassica frazionata si è rivelato clinicamente efficace. L'aumento della sopravvivenza globale indica un rapporto rischi-benefici nei pazienti con GBM ricorrente chiaramente favorevole.

La termoterapia intratumorale può, in linea di principio, essere utilizzata in combinazione con qualsiasi terapia convenzionale al fine di amplificare i suoi effetti e offrire quindi un potenziale per un impatto ancora maggiore. Grazie alla stabilità dei depositi delle nanoparticelle, e a differenza della radioterapia, che è invece soggetta a limiti di dosaggio cumulativo, le sessioni di termoterapia possono essere ripetute o combinate con altre terapie senza alcun limite intrinseco. La combinazione di ipertermia intratumorale e chemioterapia (in particolare con temozolomide) presenta un approccio particolarmente promettente che merita ulteriori indagini cliniche. Depositare le nanoparticelle nel tumore usando la tecnica a convection-enhanced delivery (CED) potrebbe rappresentare una possibile alternativa all'instillazione intratumorale diretta, e quindi costituisce anche un potenziale scenario da esaminare in studi clinici futuri.

Inoltre, poiché ci sono solo differenze marginali nella sensibilità alla temperatura tra i diversi tessuti del corpo [27], si può supporre che anche i pazienti con altri tipi di tumori solidi oltre al glioblastoma potrebbero beneficiare di questo nuovo approccio, a condizione che le temperature sufficienti possano essere raggiunte in sicurezza. Questo è materia di altri studi clinici attualmente in corso.

### Ringraziamenti

Lo studio è stato finanziato da MagForce Nanotechnologies. Ringraziamo Heike Bender per il management, Jens- Thorsten Ollek per la conduzione delle analisi post-instillazione, Norbert Waldöfner per la sintetizzazione del fluido magnetico, e Regina Scholz per i suoi utili suggerimenti sull'applicazione intracranica delle nanoparticelle.

### Conflitto di interessi

Nessuno.

**Open Access** Questo articolo è distribuito secondo i termini della Creative Commons Attribution Noncom-



merciale License che consente qualsiasi uso non commerciale, distribuzione e riproduzione con qualsiasi mezzo, a condizione che gli autori originali e la fonte siano citati.

## Bibliografia

- Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ et al (2005), Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 352:987–996
- Stupp R, Hegi ME, Mason WP et al (2009), Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol* 10:459–466
- Hau P, Baumgart U, Pfeifer K et al (2003), Salvage therapy in patients with glioblastoma: is there any benefit? *Cancer* 98:2678–2686
- Sawaya R (1999), Extent of resection in malignant gliomas: a critical summary. *J Neurooncol* 42:303–305
- Stummer W, Pichlmeier U, Meinel T, Wiestler OD, Zanella F, Reulen HJ (2006), Fluorescence-guided surgery with 5-amino-levulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial. *Lancet Oncol* 7:392–401
- Nieder C, Astner ST, Mehta MP, Grosu AL, Molls M (2008), Improvement, clinical course, and quality of life after palliative radiotherapy for recurrent glioblastoma. *Am J Clin Oncol* 31:300–305
- Cho KH, Hall WA, Gerbi BJ, Higgins PD, McGuire WA, Clark HB (1999), Single dose versus fractionated stereotactic radiotherapy for recurrent high-grade gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 45:1133–1141
- Hudes RS, Corn BW, Werner-Wasik M et al (1999), A phase I dose escalation study of hypofractionated stereotactic radiotherapy as salvage therapy for persistent or recurrent malignant glioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 43:293–298
- Larson DA, Suplica JM, Chang SM et al (2004), Permanent iodine 125 brachytherapy in patients with progressive or recurrent glioblastoma multiforme. *Neuro-oncol* 6:119–126
- Simon JM, Cornu P, Boissier G et al (2002), Brachytherapy of glioblastoma recurring in previously irradiated territory: predictive value of tumor volume. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 53:67–74
- Chan TA, Weingart JD, Parisi M et al (2005), Treatment of recurrent glioblastoma multiforme with GliSite brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 62:1133–1139
- Combs SE, Gutwein S, Thilmann C, Huber P, Debus J, Schulz-Ertner D (2005), Stereotactically guided fractionated re-irradiation in recurrent glioblastoma multiforme. *J Neurooncol* 74:167–171
- Vordermark D, Kolbl O, Ruprecht K, Vince GH, Bratengeier K, Flenz M (2005), Hypofractionated stereotactic re-irradiation: treatment option in recurrent malignant glioma. *BMC Cancer* 5:55
- Shrieve DC, Alexander E 3rd, Wen PY et al (1995), Comparison of stereotactic radiosurgery and brachytherapy in the treatment of recurrent glioblastoma multiforme. *Neurosurgery* 36:275–282 discussion 274–282
- Gwak HS, Youn SM, Kwon AH, Lee SH, Kim JH, Rhee CH (2005), ACNU-cisplatin continuous infusion chemotherapy as salvage therapy for recurrent glioblastomas: phase II study. *J Neurooncol* 75:173–180
- Brandes AA, Tosoni A, Franceschi E et al (2009), Fotemustine as second-line treatment for recurrent or progressive glioblastoma after concomitant and/or adjuvant temozolomide: a phase II trial of Gruppo Italiano Cooperativo di Neuro-Oncologia (GICNO). *Cancer Chemother Pharmacol* 64:769–775
- Keles GE, Lamborn KR, Chang SM, Prados MD, Berger MS (2004), Volume of residual disease as a predictor of outcome in adult patients with recurrent supratentorial glioblastomas multiforme who are undergoing chemotherapy. *J Neurosurg* 100:41–46
- Wick A, Felsberg J, Steinbach JP et al (2007), Efficacy and tolerability of temozolomide in an alternating weekly regimen in patients with recurrent glioma. *J Clin Oncol* 25:3357–3361
- Brandes AA, Tosoni A, Cavallo G et al (2006), Temozolomide 3 weeks on and 1 week off as first-line therapy for recurrent glioblastoma: phase II study from Gruppo Italiano Cooperativo di Neuro-oncologia (GICNO). *Br J Cancer* 95:1155–1160
- Buie LW, Valgus J (2008), Bevacizumab: a treatment option for recurrent glioblastoma multiforme. *Ann Pharmacother* 42:1486–1490
- Rich JN, Reardon DA, Peery T et al (2004), Phase II trial of gefitinib in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol* 22:133–142
- Schwarzmaier HJ, Eickmeyer F, von Tempelhoff W et al (2006), MR-guided laser-induced interstitial thermotherapy of recurrent glioblastoma multiforme: preliminary results in 16 patients. *Eur J Radiol* 59:208–215
- Gutin PH, Iwamoto FM, Beal K et al (2009), Safety and efficacy of bevacizumab with hypofractionated stereotactic irradiation for recurrent malignant gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 75:156–163
- Darakchiev BJ, Albright RE, Breneman JC, Warnick RE (2008), Safety and efficacy of permanent iodine-125 seed implants and carmustine wafers in patients with recurrent glioblastoma multiforme. *J Neurosurg* 108:236–242
- Boiardi A, Silvani A, Eoli M et al (2008), Treatment of recurrent glioblastoma: can local delivery of mitoxantrone improve survival? *J Neurooncol* 88:105–113
- Sneed PK, Stauffer PR, McDermott MW et al (1998), Survival benefit of hyperthermia in a prospective randomized trial of brachytherapy boost ± hyperthermia for glioblastoma multiforme. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 40:287–295
- Wust P, Hildebrandt B, Sreenivasa G et al (2002), Hyperthermia in combined treatment of cancer. *Lancet Oncol* 3:487–497
- van der Zee J, Gonzalez Gonzalez D, van Rhoon GC, van Dijk JD, van Putten WL, Hart AA (2000), Comparison of radiotherapy alone with radiotherapy plus hyperthermia in locally advanced pelvic tumours: a prospective, randomised, multicentre trial. Dutch Deep Hyperthermia Group. *Lancet* 355:1119–1125
- Issels RD, Lindner LH, Verweij J, Wust P (2010), Neo-adjuvant chemotherapy alone or with regional hyperthermia for localised high-risk soft-tissue sarcoma: a randomised phase 3 multicentre study. *Lancet Oncol* 11:561–570
- Jordan A, Scholz R, Maier-Hauff K et al (2006), The effect of thermotherapy using magnetic nanoparticles on rat malignant glioma. *J Neurooncol* 78:7–14
- Johannsen M, Thiesen B, Gneveckow U et al (2006), Thermotherapy using magnetic nanoparticles combined with external radiation in an orthotopic model of prostate cancer. *Prostate* 66:97–104
- Maier-Hauff K, Rothe R, Scholz R et al (2007), Intracranial thermotherapy using magnetic nanoparticles combined with external be-

amradiotherapy: results of a feasibility study on patients with glioblastoma multiforme. *J Neurooncol* 81:53–60

33. Johannsen M, Gneveckow U, Taymoorian K et al (2007), Morbidity and quality of life during thermotherapy using magnetic nanoparticles in locally recurrent prostate cancer: Results of a prospective phase I trial. *Int J Hyperthermia* 23:315–323

34. Johannsen M, Gneveckow U, Thiesen B et al (2007), Thermotherapy of prostate cancer using magnetic nanoparticles: feasibility, imaging, and three-dimensional temperature distribution. *Eur Urol* 52:1653–1662

35. van Landeghem FK, Maier-Hauff K, Jordan A et al (2009), Post-mortem studies in glioblastoma patients treated with thermotherapy using magnetic nanoparticles. *Biomaterials* 30:52–57

36. Gneveckow U, Jordan A, Scholz R et al (2004), Description and characterization of the novel hyperthermia- and thermoablation-system MFH 300F for clinical magnetic fluid hyperthermia. *Med Phys* 31:1444–1451

37. Scott CB, Scarantino C, Urtasun R et al (1998), Validation and pre-

dictive power of Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) recursive partitioning analysis classes for malignant glioma patients: a report using RTOG 90–06. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 40:51–55

38. Gorlia T, van den Bent MJ, Hegi ME et al (2008), Nomograms for predicting survival of patients with newly diagnosed glioblastoma: prognostic factor analysis of EORTC and NCIC trial 26981–22981/CE.3. *Lancet Oncol* 9:29–38

39. Wong ET, Hess KR, Gleason MJ et al (1999), Outcomes and prognostic factors in recurrent glioma patients enrolled on phase II clinical trials. *J Clin Oncol* 17:2572–2578

40. Simon R (1986), Confidence intervals for reporting results of clinical trials. *Ann Intern Med* 105:429–435

41. Hadjipanayis CG, Machaidze R, Kaluzova M et al (2010), EG-FR-vIII antibody-conjugated iron oxide nanoparticles for magnetic resonance imaging-guided convection-enhanced delivery and targeted therapy of glioblastoma. *Cancer Res* 70:6303–6312