

## **Skuteczność i bezpieczeństwo onkotermii stosowanej wewnątrz guza przy użyciu magnetycznych nanocząstek tlenku żelaza w połączeniu z radioterapią zewnętrzną wiązką u pacjentów z nawrotami glejaka wielopostaciowego**

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

Otrzymano: 11 czerwca 2010 r. / akceptacja: 26 sierpnia 2010 r.

autor (-rzy) 2010. Artykuł dostępny na: Springerlink.com

### **Streszczenie**

W przypadku wystąpienia nawrotu glejaka wielopostaciowego opcje terapeutyczne są często ograniczone. Przeprowadziliśmy badanie czy onkotermia wewnątrz guza przy użyciu magnetycznych nanocząstek zapewni przedłużenie życia. W ramach badania klinicznego pacjentów rekrutowanych do jednej grupy, w dwóch ośrodkach badawczych, 66 pacjentom (z tego 59 z nawrotowym glejakiem) pod kontrolą neuronawigacyjną wkroplono lokalnie zawiesinę nanocząstek tlenku żelaza (magnetytu) stosując następnie ich podgrzewanie w zmiennym polu magnetycznym. Leczenie zostało połączone ze stereotaktyczną radioterapią. Pacjentom zaaplikowano średnią (mediana) dawkę 30 Gy we frakcjach  $5 \times 2$  Gy/tydzień. Pierwszorzędowym punktem końcowym badania była całkowita przeżywalność po postawieniu rozpoznania pierwszego nawrotu nowotworu (OS-2), podczas gdy drugorzędowym punktem końcowym była całkowita przeżywalność po pierwotnym rozpoznaniu nowotworu (OS-1). Okresy przeżycia obliczano metodą Kaplana-Meiera. Analizy przeprowadzono w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ITT). Mediana okresu przeżycia od momentu rozpoznania pierwszego nawrotu nowotworu wśród 59 pacjentów z nawrotem glejaka wynosiła 13,4 miesiące (95% przedział ufności (CI): 10,6 - 16,2 miesiące). Mediana OS-1 wynosiła 23,2 miesiące, podczas gdy mediana długości okresu pomiędzy rozpoznaniem pierwotnym a pierwszym nawrotem wynosił 8,0 miesiące. Jedynie objętość guza w chwili włączenia do badania była znacząco skorelowana z późniejszą przeżywalnością ( $P < 0,01$ ). Nie określono żadnej innej zmiennej wpływającej na długość przeżycia. Skutki uboczne nowej terapii były umiarkowane, nie zaobserwowano żadnych poważnych powikłań. Termoterapia przy użyciu magnetycznych nanocząstek w skojarzeniu ze zmniejszoną dawką promieniowania jest metodą bezpieczną i skuteczną, i prowadzi do dłuższego OS-2 w porównaniu z terapiami konwencjonalnymi stosowanymi w leczeniu nawrotów glejaka.

**Słowa kluczowe:** glejak, magnetyczne nanocząsteczki, radioterapia, nawrót, termoterapia

Oświadczenie: Andreas Jordan i Burghard Thiesen są pracownikami MagForce Nanotechnologies.

K. Maier-Hauff (autor do którego należy kierować korespondencję) D. Nestler  
Wydział neurochirurgii szpitala Bundeswehry (Department of Neurosurgery, Bundeswehrkrankenhaus Berlin, Scharnhorststr. 13, 10115 Berlin, Niemcy  
E-mail: [maier-hauff@cbn-berlin.de](mailto:maier-hauff@cbn-berlin.de)

F. Ulrich H. Niehoff  
Klinika neurochirurgii (Clinic for Neurosurgery), Helios Klinikum Krefeld,  
Krefeld, Niemcy

P. Wust V. Budach \_ A. Jordan  
Wydział radioterapii, Charité — medycyna uniwersytecka (Charité — Universitätsmedizin)  
Berlin, Berlin, Niemcy

B. Thiesen A. Jordan  
MagForce Nanotechnologies AG, Berlin, Niemcy

H. Orawa  
Centrum koordynacji studiów klinicznych (Coordination Centre for Clinical Studies (KKS)),  
Charité — Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Niemcy

## Wprowadzenie

Dla większości pacjentów z nowo rozpoznany nawrot glejaka wielopostaciowego (GBM) resekcja guza z późniejszą radioterapią w skojarzeniu z Temozolomidem stała się leczeniem standardowym [1, 2]. Gdy następuje jednak nawrot choroby dalsza terapia wymaga wysoce zindywidualizowanego podejścia uwzględniającego historię choroby oraz wielkość i umiejscowienie guza. Nie wszyscy pacjenci mogą skorzystać z każdego typu terapii ratunkowej, ale pewna podgrupa pacjentów może skorzystać z maksymalnych wysiłków terapeutycznych [3].

Usunięcie chirurgiczne nawrotowego nowotworu powinno być rozważane u wszystkich pacjentów [4]. Powtórna resekcja nawrotowego GBM związana jest z poprawą w zakresie okresu przeżycia pacjenta bez postępu choroby [5], chociaż ogólna skuteczność i użyteczność tego sposobu leczenia zdecydowanie zależy od wiedzy i podejścia danego chirurga. U wielu pacjentów możliwe jest powtórne napromienianie [6–11]. W szczególności, zastosowanie technik stereotaktycznych przyniosło wydłużenie mediany okresu przeżywalności po wystąpieniu nawrotu choroby do 8–10 miesięcy [12–14]. Niezależnie od tego, nie osiągnięto jeszcze ogólnej zgody co do tego, która technika napromieniania i z jakim frakcjonowaniem dawki jest najodpowiedniejsza, a wybór zwykle zdaje się zależeć od opcji radioterapii dostępnych dla lekarza prowadzącego. Chemioterapia jest najczęściej stosowaną opcją leczenia w przypadkach nawrotowego glejaka, a liczne badania wykazały bezpieczeństwo i skuteczność rozmaitych środków, zarówno stosowanych w monoterapii, jak i w skojarzeniu [15–19].

Poza leczeniem standardowym, obiecujące wyniki uzyskano w odniesieniu do podejść alternatywnych, będących przedmiotem trwających badań [20–25]. W dalszym ciągu jednak istnieje wielka potrzeba opracowania bardziej skutecznych opcji leczenia. W przypadku jednej z nich, hipertermii, już wykazano skuteczność, w szczególności w leczeniu glejaka [26], lecz skomplikowana technika wszczepiania cewnika w obręb guza, wraz z niemożliwą do pominięcia śmiertelnością pacjentów, utrudniają jej wdrożenie do praktyki klinicznej.

Skojarzenie hipertermii z radioterapią powoduje wzmożenie oddziaływania cytotoksycznego. W kilku badaniach klinicznych dotyczących różnych technik w odniesieniu do guzów w różnych lokalizacjach wykazano korzyści związane ze stosowaniem leczenia skojarzonego [27–29]. W naszym nowym podejściu dotyczącym onkotermii w obręb guza z zastosowaniem nanocząsteczek magnetycznych (terapia nano-onkologiczna), wykazujące zgodność biologiczną nanocząsteczki tlenku żelaza są wstrzykiwane bezpośrednio do guza, a następnie poddawane stymulacji zmiennym polem magnetycznym, co skutkuje wytwarzaniem ciepła. Wykonalność i skuteczność tego podejścia wykazano w badaniach przedklinicznych [30, 31], klinicznych [32–34] i badaniach post-mortem [35].

Celem tego badania było określenie skuteczności onkotermii w obręb guza w skojarzeniu z frakcjonowaną radioterapią stereotaktyczną, w leczeniu nawrotowego glejaka.

## Metody

### Plan badania i pacjenci

Niniejsze prospektywne dwuośrodkowe badanie fazy II z jedną grupą pacjentów rozpoczęto w kwietniu 2005 r. i zakończono podsumowaniem międzyokresowym we wrześniu 2009 r. Populacja badana obejmowała 66 pacjentów. Siedmioro z nich nie spełniło kryteriów włączenia, tak więc łącznie 59 pacjentów (54% mężczyzn) z nawrotowym glejakiem uwzględniono w analizie statystycznej całkowitej przeżywalności.

Kluczowe kryteria kwalifikujące do włączenia do badania obejmowały: histologicznie potwierdzone rozpoznanie glejaka nadnamiotowego, niewątpliwe stwierdzenie nawrotu lub postępu choroby (określone przez lekarza kierującego na podstawie badania RM) z nie więcej niż trzema dodatkowymi ogniskami, maksymalny wymiar guza wynoszący 7 cm, brak nacieku nowotworu w obręb komór, pnia mózgu, ciała modelowatego lub przeciwnej strony, wiek pomiędzy 18 a 75 lat, wynik w skali sprawności Karnofsky'ego (KPS)  $\geq 60$ , i przewidywana długość życia co najmniej 3 miesiące. Niemożliwe do usunięcia elementy metalowe w okolicy zabiegu, stymulator pracy serca oraz wszczepiony defibrylator stanowiły kryteria wykluczenia. Badanie zostało zatwierdzone przez komisję bioetyki obu ośrodków i przeprowadzone zgodnie z zasadami Deklaracji Helsińskiej. Wszyscy pacjenci wyrazili w pełni świadomą zgodę na udział w badaniu.

Po zabiegu, pacjenci byli monitorowani w odstępach 3-miesięcznych w ramach badań kontrolnych obejmujących badania TK. Jeden pacjent nie zgłosił się w okresie kontrolnym, i w jego przypadku przeżycie określono jako czas do ostatniego wykonanego badania TK. Nie zbierano systematycznie danych dotyczących kolejnych zabiegów w związku z postępowaniem choroby nowotworowej po zabiegu termo-/radioterapii.

### Aplikator pola magnetycznego i płyn magnetyczny

Termoterapię wykonano korzystając z aplikatora zmiennego pola magnetycznego MFH 300F z wbudowaną jednostką pomiaru temperatury (NanoActivator® F100; MagForce Nanotechnologies, Berlin, Germany). Natężenie zmiennego

(100 kHz) pola magnetycznego można regulować w zakresie od 2 do 15 kA/m. Aplikator ma zastosowanie uniwersalne i można go stosować do leczenia guzów w dowolnej lokalizacji.

Płyn magnetyczny MFL AS1 (NanoTherm® AS1; MagForce Nanotechnologies), wodna zawiesina nanocząsteczek o właściwościach superparamagnetycznych, o stężeniu żelaza wynoszącym 112 mg/ml, służył jako przetwornik energii. Nanocząsteczki powstają jako rdzenie magnetytowe z tlenku żelaza ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ) o średnicy około 12 nm, z powłoką aminosilanową, która zapewnia stabilność nanocząsteczek w tkance nowotworowej. Rdzenie magnetytowe posiadają własny moment magnetyczny, który może być stymulowany poprzez działające z zewnątrz zmienne pole magnetyczne. Proces relaksacji prowadzi do powstawania ciepła. Aby umożliwić powstawanie dostatecznej ilości ciepła pozwalającej na realizację termoterapii w guzie, konieczne było zastosowanie płynu o wysokim stężeniu żelaza. Wysokie stężenie pozwala także na minimalizację objętości wkraplanego płynu.

## Wkraplanie i termoterapia

Przed rozpoczęciem zabiegu konieczne było usunięcie wszelkich elementów metalowych z obszaru 40 cm wokół miejsca zabiegu. W szczególności dotyczyło to wypełnień, koron i implantów dentystycznych.

Płyn magnetyczny wkrapłano pod kontrolą neuronawigacyjną pod znieczuleniem ogólnym, postępując w sposób porównywalny do biopsji cienkoigłowej mózgu. Mediana ilości płynu magnetycznego wkraplanego pacjentowi wynosiła 4,5 ml (zakres 0,5–11,6 ml), co odpowiadało medianie dawki 0,28 ml płynu magnetycznego na  $\text{cm}^3$  objętości guza. Po wkropleniu płynu magnetycznego w obszarze docelowym umieszczany był zamknięty cewnik z termometrem (średnica zewnętrzna 1,0 mm).

Następnie przy pomocy badania TK mapowano gęstość nanocząsteczek, co umożliwiało planowanie parametrów leczenia stosowanych w późniejszym zabiegu onkoterapii w obrębie guza (Fig. 1). Na podstawie rozkładu gęstości nanocząsteczek, ich swoistego współczynnika pochłaniania (specific absorption rate - SAR) oraz szacowanej perfuzji okolicy guza, możliwe było określenie ilości ciepła powstającego w tkance docelowej w funkcji natężenia pola magnetycznego, korzystając z równania przepływu ciepła w tkankach biologicznych. Celem było ustalenie takiego natężenia pola magnetycznego, aby nie przekraczać temperatury  $43^\circ\text{C}$  poza dwucentymetrowym marginesem wokół guza. Inne szczegóły procesu planowania zabiegu, określane jako analiza po wkropleniu (post-instillation analysis - PIA), zostały opisane przez Gneveckow i wsp. [36].

Leczenie hipertermiczne składało się ogólnie z sześciu jednogodzinnych sesji co pół tygodnia. Podczas pierwszych dwóch sesji zabieg był monitorowany poprzez bezpośredni pomiar temperatury wykonywany przez uprzednio wprowadzony termometr w cewniku. Ponieważ maksymalne natężenie pola stosowane podczas pozostałych sesji nie przekraczało natężenia stosowanego podczas pierwszych dwóch sesji, wykonywano je bez bezpośredniego pomiaru temperatury. Mediana szczytowej temperatury mierzonej w okolicy guza w czasie trwania sesji termoterapii wynosiła  $51,2^\circ\text{C}$  (maksymalnie  $82,0^\circ\text{C}$ ).

## Radioterapia wspomagająca

Radioterapię z zastosowaniem wiązki stereotaktycznej wykonywano bezpośrednio przed lub po sesji termoterapii wewnątrz guza, używając w tym celu systemu Novalis o mocy 6 MV (Varian, Palo Alto, USA/BrainLAB, Kirchheim, Niemcy). Planowany obszar napromieniania (planning target volume - PTV) obejmował region wzmocnienia kontrastowego łącznie z łożą po resekcji oraz dodatkowym marginesem o wielkości 3 mm. Mediana PTV wynosiła  $46,5 \text{ cm}^3$  (zakres  $6,6\text{--}108,0 \text{ cm}^3$ ). Planowanie leczenia radioterapeutycznego wykonywano korzystając z oprogramowania Brainscan® lub iPlan® (BrainLAB, Feldkirchen, Niemcy). Mediana podawanej dawki skutecznej biologicznie (biologically equivalent dose - BED) wynosząca 30 Gy była podawana na  $\geq 95\%$  PTV, zwykle w postaci 5 frakcji po 2 Gy tygodniowo.

## Analiza statystyczna

Okres przeżycia obliczano stosując metodę Kaplana–Meiera. Pierwszorzędowym punktem końcowym badania była całkowita przeżywalność po pierwszym rozpoznaniu nawrotu lub postępu nowotworu (OS-2). Drugorzędowym punktem końcowym była całkowita przeżywalność od chwili pierwotnego rozpoznania glejaka (OS-1). Wpływ czynników rokowniczych na przeżywalność oceniano logarytmicznym testem rang, a analizę korelacji wykonano stosując współczynnik korelacji Pearsona. Obliczenia statystyczne wykonano w programie SPSS Statistics 18.

## Wyniki

Mediana wieku pacjentów w chwili włączania do badania to 55,7 lat. U łącznie 41 pacjentów wykonano całkowitą, a u 15 niemal całkowitą resekcję guza po postawieniu pierwotnego rozpoznania. U 2 pacjentów przeprowadzono jedynie biopsję, a u 1 pacjenta zakres resekcji nie mógł zostać ustalony. Mediana czasu upływającego pomiędzy

rozpoznaniem pierwotnego glijaka a pierwszym nawrotem/progresją guza (recurrence/progression - TTP-1) wynosiła 8,0 miesięcy. Dalsze informacje dotyczące populacji uczestników badania przedstawiono w Tabeli 1.

W okresie trwania badania, zakończonego 30 września 2009 r., 47 spośród 59 pacjentów z nawrotowym glejakiem zmarło. U jedynie 41 z nich nie było wątpliwości, że zgon spowodowany był wzrostem guza. Jednakże, dla zachowania konserwatywnego podejścia, wszystkie 47 zgonów uznano za związane z nowotworem.

Mediana OS-2 oszacowana z zastosowaniem metody Kaplana–Meiera wynosiła 13,4 miesięcy (95% przedział ufności (CI): 10,6–16,2 miesięcy) w populacji badanej (Ryc. 2). Dzieliąc populację uczestników badania na osoby poddane uprzednio leczeniu po stwierdzeniu nawrotu nowotworu ( $n = 24$ , patrz Tabela 1) oraz osoby nie poddawane takiemu leczeniu ( $n = 35$ ), mediana OS-2 osób leczonych wynosiła 13,9 miesięcy (95% CI: 10,9–16,8), w porównaniu do okresu 11,2 miesięcy (95% CI: 6,7–15,6) w przypadku osób nie leczonych. Mediana OS-1 wynosiła 23,2 miesiące z 95% przedziałem ufności w zakresie 17,2–29,2 miesięcy.

Analizie poddano wszystkie standardowe czynniki rokownicze pod kątem ich wpływu na przeżycie. Jedynie wielkość guza w chwili włączenia do badania był znacząco skorelowany z późniejszym okresem przeżycia (logarytmiczny test rang,  $P < 0,01$ ). Żaden inny czynnik—wiek, KPS, TTP-1, lub wcześniejsze leczenie po wystąpieniu pierwszego nawrotu choroby—nie miał znaczącej wartości prognostycznej wobec OS-2. Jedynie pomiędzy TTP-1 a OS-1 występowała dodatnia liniowa zależność znacząco różna od zera ( $r = 0,65$ ;  $P < 0,01$ ). Jednakże współczynnik korelacji Pearsona ( $r$ ) pomiędzy TTP-1 był blisko zera (brak zależności). Nie stwierdzono korelacji pomiędzy lokalizacją i wielkością guza, ani uzyskanymi w trakcie leczenia temperaturami a OS-2 ani obserwowanymi działaniami ubocznymi.

Ostre działania uboczne występujące w trakcie termoterapii były klasyfikowane zgodnie z wersją 2.0 wspólnych kryteriów toksyczności (Common Toxicity Criteria - CTC). Występowanie opisanych poniżej działań ubocznych stwierdzono u więcej niż jednego pacjenta.

W czasie trwania sesji termoterapii u 33 pacjentów (50,0%) wystąpiło pocenie się do stopnia 1, natomiast 31 (47,0%) zgłaszało ogólne wrażenie ciepła w okolicy wykonywanego zabiegu. U 6 pacjentów (9,1%) ciepłota ciała w czasie trwania termoterapii przekroczyła 38°C (stres cieplny stopnia 1–3), podczas gdy ciepłota ciała wszystkich pozostałych pacjentów wzrosła jedynie nieznacznie w czasie trwania zabiegu. Nie stwierdzono korelacji pomiędzy wzrostem ciepłoty ciała z wielkością lub liczbą zmian chorobowych poddawanych zabiegowi.

U dwunastu pacjentów (18,2%) wystąpił częstoskurcz stopnia 1 w czasie trwania zabiegu termoterapii. Krótkotrwałe zmiany ciśnienia krwi niewymagające interwencji terapeutycznej obserwowano u 10 pacjentów: nadciśnienie u 7 (10,6%) i niskie ciśnienie u 3 (4,5%).

Dziiesięciu pacjentów (13,6%) zgłosiło ból głowy w czasie trwania termoterapii. Ból ten był ogólnie łagodny i krótkotrwały, lecz w przypadku 3 pacjentów doprowadził do przerwania indywidualnych sesji termoterapii. Możliwe jest, że jego przyczyną był przejściowy wzrost ciśnienia śródczaszkowego związany z miejscowym wzrostem temperatury. U piętnastu pacjentów (22,7%) wystąpiły drgawki, w większości przypadków ogniskowe. Leki przeciwdrgawkowe (anti-epileptic drugs - AEDs) stosowane wcześniej przez pacjentów nie zostały odstawione. Choć leków AED nie podawano profilaktycznie przed rozpoczęciem leczenia w ramach tego badania, należy rozważyć zastosowanie takiego podejścia w przyszłości. U czternastu pacjentów (21,2%) wystąpiły zaburzenia motoryczne, w większości pogłębienie wcześniej występującego porażenia połowiczego. U 4 z nich objawy wystąpiły po zabiegu wkroplenia nanocząsteczek, podczas gdy u innych zaburzenia motoryki zaobserwowano po różnej liczbie wykonanych sesji termoterapii. W badaniu TK, u 6 z tych pacjentów stwierdzono powiększenie obrzęku okołogniskowego. Jednakże, jedynie u 2 (3,0%) pacjentów, u których wystąpiły drgawki lub problemy motoryczne, takie zakłócenia neurologiczne występowały po raz pierwszy.

Poza pogłębieniem porażenia połowiczego, nie stwierdzono żadnych innych przedłużających się działań ubocznych. U 19 pacjentów wykonano badania kluczowych parametrów metabolizmu żelaza (ferrytyny, transferyny, wysycenia transferyny, stężenia żelaza w surowicy) zarówno przed, jak i po wkropleniu płynu magnetycznego. Nie stwierdzono, aby żelazo ulegało uwalnianiu z depozytów w obrębie guza, ani żeby ulegało metabolizmowi w organizmie.

## Dyskusja

Celem tego badania z pojedynczą grupą probantów było wykazanie skuteczności klinicznej nowo opracowanej termoterapii w obrębie guza z zastosowaniem magnetycznych nanocząsteczek, w skojarzeniu z przeskórnym napromienianiem, w leczeniu nawrotowego GBM.

Ponieważ badanie nie było randomizowane, w szczególnym stopniu brać należy pod uwagę możliwość odchylenia ze względu na selekcję uczestników. Teoretycznie randomizacja jest możliwa, lecz w praktyce jest krańcowo trudna, ponieważ pacjenci z nawrotowym glejakiem mają dojmującą świadomość bliskiej śmierci, więc zwykle podejmują bardzo ostrożne decyzje dotyczące udziału w badaniach nowych terapii eksperymentalnych. Większość z nich nie akceptuje uczestnictwa w badaniu randomizowanym, w ramach którego mogą otrzymywać wyłącznie leczenie podtrzymujące. Z tego względu rekrutacja pacjentów do badań randomizowanych jest trudna i w znaczącym stopniu wykracza poza ramy czasowe określone dla tego badania.

Podobnie jak w przypadku wielu innych nowotworów, czynniki rokownicze przed leczeniem stanowią główny wskaźnik całkowitej przeżywalności [37, 38], a przeżycie może wykazywać silniejszą korelację z tymi czynnikami niż z jakimkolwiek określonym sposobem leczenia. Tak więc, wybór historycznych danych kontrolnych nie jest pozbawiony trudności, ponieważ często obejmują one jedynie nieliczne populacje z różnorodnymi czynnikami rokowniczymi (w szczególności KPS, wiekiem i wcześniejszym leczeniem). Z tego powodu, w wielu badaniach wykorzystuje się metaanalizę Wong i wsp. [39] jako wyjściową historyczną populację odniesienia. Zgodnie z powyższym badaniem, mediana przeżywalności pacjentów leczonych z zastosowaniem chemioterapii po nawrocie glejaka wynosi 5,8 miesięcy. Jednakże, niedawno opublikowane wyniki badania EORTC-NCIC dotyczącego pierwotnego glejaka, przeprowadzonego przez Stupp i wsp. [1, 2] odzwierciedlają ostatnio stosowany temozolomid, jako bieżące leczenie standardowe pierwotnego glejaka. Z tego względu, wyniki te stanowią nową bazę wyjściową dla danych dotyczących przeżywalności. Wskazany w tym badaniu OS-2 szczególnie dobrze nadaje się do bezpośrednich porównań z wynikami przyszłych badań, ponieważ leczenie pierwszorzędowe zostało przeprowadzone na dużej populacji pacjentów ( $n = 287$ ) z zastosowaniem obecnie przeważającego leczenia standardowego, podczas gdy po nawrocie/progresji choroby pacjenci leczeni byli w sposób wynikający z decyzji lokalnego badacza. Dane dotyczące OS-2 pochodzące z tego badania mogą więc być postrzegane jako w szerokim zakresie odzwierciedlające medianę przeżywalności przy zastosowaniu szeregu dostępnych obecnie sposobów leczenia ratunkowego.

Nie zapominając o kwestiach porównywalności danych pomiędzy naszym badaniem a innymi badaniami, wydłużenie mediany OS-2 do 13,4 miesięcy w naszym badaniu, w porównaniu z okresem wynoszącym 6,2 miesięcy w badaniu Stuppa [2] może z powodzeniem być uznane za znaczące (używając metody statystycznej Simona [40]). Należy tu podkreślić, że porównywane nie są wyniki leczenia pierwszorzędowego, lecz raczej przeżywalność po zastosowaniu najlepszej możliwej terapii po nawrocie guza po leczeniu pierwszego rzutu.

Kolejne dowody wskazujące na wyższość tej nowej terapii dostarczają wyniki mediany drugorzędowego punktu końcowego badania, OS-1, która wynosząc 23,2 miesięcy znacząco przekracza medianę równą 14,6 miesięcy dla grupy odniesienia [1]. Porównując wzrost mediany OS-2 o 7,2 miesięcy ze wzrostem OS-1 o 8,6 miesięcy, jest jasne, że znaczący wzrost okresu przeżywalności występował po nawrocie, więc może być przypisany swoiście działaniu termo-/radioterapii. Po ograniczeniu grupy badanej wyłącznie do tych pacjentów, którzy nie byli poddawani żadnemu wcześniejszemu leczeniu po wystąpieniu pierwszego nawrotu choroby ( $n = 35$ ), mediana OS-2 dla tej podgrupy ulega skróceniu do 11,2 miesięcy, lecz w dalszym ciągu jest wyższa niż 6,2 miesięcy. Można więc wnioskować, że obserwowane wydłużenie przeżycia nie jest związane z żadnym wcześniejszym leczeniem nawrotu choroby przed włączeniem do badania. Pozostali pacjenci, którzy byli uprzednio leczeni ( $n = 24$ ) mieli medianę OS-2 wynoszącą 13,9 miesięcy.

Mediana wieku populacji badanej (56 lat) była bardzo bliska wiekowi populacji odniesienia (57 lat), a mediana TTP-1 różniła się jedynie umiarkowanie (8,0 w porównaniu z 6,9 miesięcy), co sugeruje, że na wyniki badania nie wpłynął zasadniczo sposób selekcji pacjentów, a więc, że są one klinicznie istotne. Niestety, dane dotyczące innych czynników rokowniczych w populacji odniesienia, takie jak wielkość guza i KPS w chwili nawrotu, nie były dostępne.

Poza zbadaniem potencjalnej roli selekcji pacjentów na przeżywalność, należy się także zająć zakresem, w jakim radioterapia wspomagająca mogła przyczynić się do wzrostu przeżywalności. Jednakże, wcześniejsze badania dotyczące stereotaktycznej radioterapii frakcjonowanej w leczeniu nawrotowego GBM wykazały jedynie niewielki wzrost mediany przeżywalności, a dodatkowo dane te dotyczyły małych grup pacjentów. Hudes i wsp. [8] oraz Vordermark i wsp. [13] uzyskali odpowiednio OS-2 wynoszące 10,5 miesięcy ( $n = 19$ ) i 7,9 miesięcy ( $n = 14$ ) w wyniku stosowania stereotaktycznej radioterapii hipofrakcjonowanej, lecz w przypadku obu badań dotyczyły one względnie małych guzów. Jednakże, w retrospektywnym badaniu Combs i wsp. dotyczącym zbliżonych wielkości guzów u porównywalnej populacji pacjentów (pod względem wyniku KPS i wieku) stwierdzono medianę przeżywalności równą 8,1 miesięcy po zastosowaniu powtórnego frakcjonowanego napromieniania stereotaktycznego na poziomie 36 Gy [12].

Zdecydowany wzrost całkowitej przeżywalności obserwowany w naszym badaniu po zastosowaniu termoterapii skojarzonej z radioterapią w niższej dawce wynoszącej 30 Gy wskazuje więc na skuteczność zastosowanej terapii cieplnej, przynajmniej w takim skojarzeniu. Należy podkreślić, że badania nad stereotaktycznym leczeniem radiochirurgicznym dotyczące guzów o znacznie mniejszych rozmiarach nie muszą koniecznie stanowić dobrej podstawy dla porównań z wynikami uzyskanymi w naszym badaniu.

Nawet w przypadku celowej selekcji pacjentów poddawanych leczeniu z powodu nawrotowego GBM z zastosowaniem uprzednio określonych kryteriów, Hau i wsp. [3] byli w stanie wykazać jedynie umiarkowany wzrost OS-2 do 7,6 miesięcy, choć należy zauważyć, że z medianą wyniku KPS wynoszącą 70 oraz z TPP-1 równym 6 miesięcy, rokowanie dla grupy pacjentów w ich badaniu było nieco gorsze niż w naszej populacji badanej.

W odniesieniu do bezpieczeństwa, onkotermia w obrębie guza zapewnia podejście do hipertermii (lub termoablacji) obciążone jedynie umiarkowanymi skutkami ubocznymi.

Dwoma wadami tego nowego podejścia, o których należy tu wspomnieć są: po pierwsze, konieczność usunięcia wszelkich elementów metalowych z okolicy 40 cm wokół obszaru poddanego zabiegowi (np. prac dentystycznych) oraz po drugie, wykluczenie z późniejszych badań diagnostycznych postępu choroby badania RM na nieokreślony

czas po zabiegu. Pozostają jednak inne skuteczne metody diagnostyczne poza TK, umożliwiające monitorowanie postępu choroby. Należą do nich PET i SPECT, uznawane za co najmniej równie dobre jak RM. Poza obszarem zdeponowania nanocząsteczek, konwencjonalne badanie RM może być stosowane bez ograniczeń, zgodnie z obowiązującą praktyką. Należy zauważyć, że wykluczenie RM z badań pozwalających na ocenę postępu nowotworu wynika nie z wpływu RM na nanocząsteczki, lecz przeciwnie, z artefaktów w badaniu RM związanych z obecnością bardzo wysokich stężeń tych cząsteczek. Dla porównania, nanocząsteczki tlenku żelaza są stosowane w znacznie niższych stężeniach w celu ustalania celu terapii i wzmocnienia kontrastowego glejaka [41].

Patrząc na całość obserwowanych działań ubocznych, onkotermia w obrębie guza uznawana jest za metodę bezpieczną i dobrze tolerowaną, w porównaniu z innymi dostępnymi opcjami leczenia. W tym badaniu wykazano, że we wskazanej grupie pacjentów to nowe podejście terapeutyczne, w kojarzeniu z frakcjonowaną radioterapią stereotaktyczną, jest klinicznie skuteczne. Wzrost całkowitej przeżywalności wskazuje na w sposób oczywisty korzystny stosunek ryzyka do korzyści u pacjentów z nawrotowym GBM.

Onkotermia w obrębie guza może, zasadniczo, być stosowana w skojarzeniu z każdą terapią konwencjonalną w celu spotęgowania jej działania, a więc umożliwia uzyskanie jeszcze silniejszego oddziaływania terapii. Ze względu na stabilność depozytów nanocząsteczek i w przeciwieństwie do radioterapii podlegającej ograniczeniom związanym z kumulacją dawek, sesje termoterapii mogą być powtarzane lub kojarzone z innymi sposobami leczenia bez żadnych bezpośrednich ograniczeń. Skojarzenie onkotermii w obrębie guza z chemioterapią (w szczególności z temozolomidem) stanowi szczególnie obiecujące podejście, zasługujące na dalsze badania kliniczne. Wprowadzanie nanocząsteczek do guza z zastosowaniem metody wspomaganej konwekcyjnie (convection-enhanced delivery - CED) może być potencjalnie alternatywą dla bezpośredniego wkraplania do wnętrza guza, i także powinno stać się przedmiotem przyszłych badań klinicznych.

Ponadto, ponieważ wrażliwość na temperaturę różnych tkanek wykazuje jedynie marginalne różnice [27], można przypuszczać, że pacjenci z innymi guzami litymi, poza glejakiem, mogą skorzystać z tego nowatorskiego podejścia, pod warunkiem, że w tych guzach da się bezpiecznie uzyskać odpowiednio wysokie temperatury. Kwestia ta jest przedmiotem innych, trwających obecnie badań klinicznych.

Podziękowania Badanie zostało sfinansowane przez MagForce Nanotechnologies. Dziękujemy Heike Bender za kierownictwo badań, Jens-Thorstenowi Ollek za przeprowadzenie analiz po wkropleniu, Norbertowi Waldofnerowi za zsyntetyzowanie płynu magnatycznego i Reginie Scholz za jej cenne sugestie dotyczące śródczaszkowych aplikacji nanocząsteczek.

Konflikt interesów

Brak.

Otwarty dostęp Artykuł ten jest rozpowszechniany na warunkach licencji niekomercyjnej Creative Commons Attribution, która zezwala na jakiegokolwiek niekomercyjne wykorzystanie, rozpowszechnianie i reprodukcję na dowolnym nośniku, pod warunkiem, że pierwotny autor (autorzy) i źródło zostaną podane.

Piśmiennictwo

(...)

Ryc. 1 Nawrót glejaka. a, b RM mózgu przed leczeniem. c, d TK mózgu po leczeniu wskazujący depozyt nanocząsteczek w obszary hyperdensyjne. Linie izoterm wskazują obliczone temperatury zabiegowe w zakresie od 40°C (niebieskie) do 50°C (czerwone). Brązowa linia odpowiada obszarowi guza. e, f rekonstrukcja trójwymiarowa połączonych obrazów RM i TK pokazująca guz (brązowy), płyn magnetyczny (niebieski) i cewnik z termometrem (zielony).

Ryc. 2. Całkowita przeżywalność po rozpoznaniu pierwszego nawrotu/postępu choroby (OS-2) u 59 pacjentów z glejakiem leczonych z zastosowaniem skojarzonej termo- i radioterapii.

Oś y: prawdopodobieństwo przeżycia

Oś x: Czas (miesiące)

Tabela 1 Charakterystyka pacjentów (n = 59)

	Liczba	(%)
Leczenie pierwszego rzutu		
Resekcja	56	95
Radioterapia	58	98
Chemioterapia	51	86
Pacjenci z wcześniejszym leczeniem po nawrocie nowotworu lecz przed przystąpieniem do badania	24	41
Resekcja	11	19
Radioterapia	2	3
Chemioterapia	17	29
KPS w chwili przystąpienia do badania – mediana (zakres)	90 (60 – 100)	
Wynik w skali sprawności Karnofsky'ego (KPS) $\geq 80$	46	78
Wiek w latach w chwili przystąpienia do badania – mediana	55,7	
Pacjenci w wieku $<50$ lat	23	39
Pacjenci w wieku $\geq 50$ lat	36	61