

Łączona resekcja kierowana fluorescencją i termoterapia wewnątrz jam ciała z zastosowaniem superparamagnetycznych nanocząstek tlenku żelaza w nawrotowym glejaku o wysokim stopniu złośliwości: Seria przypadków z naciskiem na postępowanie w przypadku komplikacji

Michael Schwake ^{1,*}, Michael Mütther ^{1,†}, Ann-Katrin Bruns ¹, Bastian Zinnhardt ^{2,3}, Nils Warneke ¹, Markus Holling ¹, Stephanie Schipmann ^{1,4}, Benjamin Brokinkel ¹, Johannes Wölfer ⁵, Walter Stummer ¹ i Oliver Grauer ⁶

1. Department of Neurosurgery, University Hospital Münster, 48149 Münster, Germany; michael.muether@ukmuenster.de (M.M.); ann-katrin.bruns@ukmuenster.de (A.-K.B.); nils.warneke@ukmuenster.de (N.W.); markus.holling@ukmuenster.de (M.H.); stephanie.schipmann@ukmuenster.de (S.S.); benjamin.brokinkel@ukmuenster.de (B.B.); walter.stummer@ukmuenster.de (W.S.)
2. European Institute for Molecular Imaging (EIMI), University of Münster, 48149 Münster, Niemcy; bastian.zinnhardt@roche.com
3. Biomarkers & Translational Technologies (BTT), Pharma Research & Early Development (pRED), F. Hoffmann-La Roche Ltd., CH-4070 Basel, Szwajcaria
4. Department of Neurosurgery, Haukeland University Hospital, 5021 Bergen, Norwegia
5. Department of Neurosurgery, Hufeland Klinikum, 99974 Mühlhausen, Niemcy; johannes.woelfer@t-online.de
6. Department of Neurology with Institute of Translational Neurology, University Hospital Münster, 48149 Münster, Niemcy; oliver.grauer@ukmuenster.de

* Korespondencja: michael.schwake@ukmuenster.de; Tel.: +49-251-83-47472; Fax: +49-251-83-45646

† Autorzy w równym stopniu przyczynili się do powstania tej pracy.

Proste streszczenie: Nawrotowe glejaki o wysokim stopniu złośliwości są trudne do leczenia. Tutaj opisujemy nasze jednośrodkowe doświadczenia w łączeniu fluorescencyjnie naprowadzanej resekcji guza za pomocą 5-ALA i miejscowej termoterapii za pomocą superparamagnetycznych nanocząstek żelaza. W sumie 18 pacjentów było operowanych i otrzymało termoterapię z dodatkową radioterapią lub bez niej. Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby wyniosła 5,5 miesiąca, a mediana przeżycia całkowitego 9,5 miesiąca. Chociaż podczas aktywnego leczenia nie obserwowano żadnych poważnych działań niepożądanych, u 72% pacjentów wystąpił obrzęk mózgu wymagający leczenia sterydami lub nawet chirurgicznego usunięcia nanocząstek. Podsumowując, połączenie resekcji kierowanej fluorescencją i termoterapii wewnątrz jam ciała stanowi nowatorską i obiecującą opcję leczenia poprawiającą kontrolę miejscową guza w nawrotowych glejakach o wysokim stopniu złośliwości, ale konieczne jest dalsze udoskonalenie protokołu leczenia w celu zmniejszenia poważnych działań niepożądanych.

Abstrakt: Opis sytuacji: Koncepty poprawiające miejscową kontrolę guza w glejaku o wysokim stopniu złośliwości (high-grade glioma - HGG) są rozpaczliwie potrzebne. Celem pracy jest przedstawienie rozszerzonej serii przypadków leczonych kombinacją resekcji kierowanej fluorescencją 5-ALA (FGR) i termoterapii wewnątrz jam ciała z użyciem nanocząstek superparamagnetycznego tlenku żelaza (SPION). Metody: Przeprowadziliśmy jednośrodkowy retrospektywny przegląd wszystkich nawrotowych HGG leczonych za pomocą FGR i termoterapii wewnątrz jam ciała (n = 18). Pacjenci byli poddawani sześciu sesjom hipertermii w zmiennym polu magnetycznym i otrzymywali dodatkowe terapie adjuwantowe w zależności od przypadku. Wyniki: Dziewięciu pacjentów było leczonych z powodu pierwszego nawrotu nowotworu; wszyscy pozostali pacjenci mieli co najmniej dwa nawroty. Dziewięciu chorych otrzymało skojarzoną radioterapię i termoterapię. Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby wyniosła 5,5 (95% CI: 4,67-6,13) miesięcy, a mediana przeżycia całkowitego 9,5 (95% CI: 7,12-11,79) miesięcy. Podczas aktywnego leczenia nie obserwowano istotnych działań niepożądanych. U trzynastu chorych (72%) w trakcie obserwacji wystąpił obrzęk mózgu oraz nasiliły się objawy kliniczne i początkowo leczono ich deksametazonem. Sześciu (33%) z tych pacjentów poddano chirurgicznemu usunięciu nanocząstek z powodu opornego na leczenie obrzęku. Wnioski: Połączenie FGR i termoterapii wewnątrz jam ciała z użyciem SPION stanowi nową opcję poprawy kontroli miejscowej guza w nawrotowych HGG. Istotnym problemem jest rozwój obrzęku mózgu, co wymaga dalszego doskonalenia protokołu leczenia.

Słowa kluczowe: glejak; komórki szpikowe; nanocząsteczki; termoterapia; fluorescencja; stan zapalny

1. Wstęp

Pomimo leczenia zgodnego z wytycznymi, rokowanie w przypadku glejaków o wysokim stopniu złośliwości (high-grade gliomas - HGG) jest złe [1,2]. Z czasem postępy, takie jak resekcja kierowana fluorescencją (FGR) [3,4], śródoperacyjny neuromonitoring (IOM) [5,6], śródoperacyjne obrazowanie

rezonansem magnetycznym (ioMRI) [7,8] oraz nowe metody leczenia, takie jak Tumor-Treating Fields (TTF) [9,] doprowadziły do ograniczonej poprawy czasu przeżycia.

Resekcja pod kontrolą fluorescencji z użyciem kwasu 5-aminolewulinowego (5-ALA) jest obecnie jedyną zatwierdzoną i jedną z najczęściej stosowanych procedur w chirurgii glejaka u dorosłych. W licznych badaniach wykazano skuteczność resekcji wspomaganej 5-ALA i jej wpływ na stopień resekcji, przeżycie wolne od progresji (PFS) i przeżycie całkowite (OS) w przypadkach pierwotnych [3-5,10,11]. Stummer i wsp. stwierdzili znamienne wyższe OS, gdy po operacji nie był widoczny guz resztkowy (16,7 vs. 11,8 miesiąca, $p < 0,0001$) [12]. Ponadto, metoda ta opiera się na wewnątrzkomórkowej akumulacji fluorescencyjnej protoporfiryny IX (PpIX). Ta selektywna akumulacja jest przyczyną wysokiej czułości i specyficzności sygnału fluorescencyjnego [13-18], również w przypadku nawrotów złośliwych guzów mózgu [19].

Terapie w przypadku nawrotu guza nie są dobrze zdefiniowane, a ogólny poziom dowodów dotyczących dostępnych metod leczenia jest niski. Aktualne rekomendacje wytycznych obejmują ponowną resekcję, ponowne napromienianie, chemioterapię i eksperymentalne opcje leczenia [20]. W ostatnich latach kilka badań klinicznych przyniosło jedynie ograniczone wyniki [21,22]. Mimo że HGG dotyczą całego mózgu, w większości przypadków chirurgicznych dochodzi do wznowy miejscowej na marginesach ubytków resekcyjnych [23,24]. Dlatego też poprawa kontroli miejscowej guza jest celem wszystkich strategii terapii miejscowej, takich jak miejscowo stosowana chemioterapia [25] i terapia fotodynamiczna (PDT) [23,26].

Wczesne badania kliniczne wykazały skuteczność i bezpieczeństwo stereotaktycznej aplikacji nanocząstek superparamagnetycznego tlenku żelaza (SPION) poddanych działaniu zmiennego pola magnetycznego (AMF) w połączeniu z napromienianiem u chorych z nawrotowym HGG [27,28]. SPION z AMF jest leczeniem dopuszczonym na terenie Unii Europejskiej. Wykazano, że hipertermia generowana przez SPION może wywoływać silną przeciwnowotworową odpowiedź immunologiczną [29-31] z nasiloną infiltracją komórek NK (natural killer), makrofagów, komórek dendrytycznych oraz limfocytów T CD4+ i CD8+ [32].

Jednym z głównych problemów technicznych związanych z aplikacją stereotaktyczną jest nieodpowiednie rozmieszczenie SPION [28]. Dodatkowo, przy zabiegach stereotaktycznych nie jest możliwe natychmiastowe leczenie cytoredukcyjne. Mając to na uwadze, opracowaliśmy nowatorską technikę podawania cząsteczek do jamy resekcyjnej bezpośrednio po FGR. Główną zaletą tej metody jest to, że chirurg ma optymalną kontrolę nad dystrybucją cząsteczek, co pozwala mu na aplikację większych objętości cząsteczek przy jednoczesnym zapobieganiu ich rozlaniu do komór.

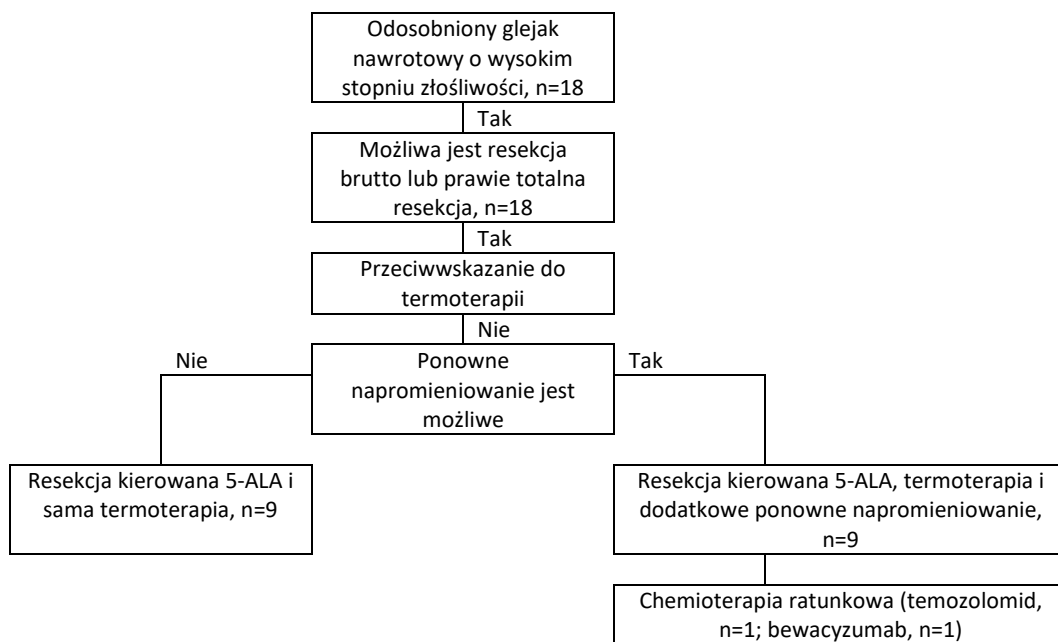
Pierwszorzędowym celem pracy jest przedstawienie naszych wyników dotyczących skuteczności i wyniku w zakresie przeżycia całkowitego (OS), a celem drugorzędowym ocena bezpieczeństwa skojarzonej FGR i miejscowej termoterapii wewnątrz jam ciała z użyciem nanocząstek superparamagnetycznego tlenku żelaza w rozszerzonej serii chorych leczonych w naszym ośrodku.

2. Metody

2.1. Pacjenci

Ta seria przypadków obejmuje wszystkich pacjentów leczonych kombinacją FGR i termoterapii SPION wewnątrz jam ciała w jednoośrodkowym środowisku akademickim od 2015 do 2020 roku (rysunek 1). Wszystkim pacjentom z nawrotowym HGG, uznanym za kandydatów do resekcji chirurgicznej, zaoferowano dodatkową termoterapię wewnątrz jam ciała jako uzupełniającą metodę leczenia. Analiza danych została przeprowadzona retrospektywnie, a wszystkie procedury i analizy zostały zatwierdzone przez lokalną komisję etyczną zgodnie z deklaracją helsińską (2020-531-f-S). Od wszystkich uczestników badania uzyskano świadomą zgodę na udział w badaniu.

Rysunek 1. Schemat blokowy leczenia.



2.2. Nanocząstki

Zgodnie z wcześniejszymi doniesieniami [32], podczas zabiegu operacyjnego zastosowano półpłynny roztwór MFL AS-1 (NanoTherm®, Mag- Force AG, Berlin, Niemcy) zawierający SPION o stężeniu żelaza 112 mg/ml. Płyn ten jest produkowany zgodnie z europejskimi przepisami dotyczącymi wyrobów medycznych i od 2011 roku dopuszczony do leczenia guzów mózgu.

2.3. Resekcja sterowana fluorescencją i aplikacja nanocząsteczek

Resekcję guza wykonano standardową techniką mikrochirurgiczną. Kwas 5-aminolewulinowy (5-ALA, Gliolan®, Medac GmbH, Wedel, Niemcy) zastosowano doustnie na 4 h przed indukcją znieczulenia w stężeniu 20 mg/kg masy ciała. Celem chirurgicznym było usunięcie fluorescencyjnego guza. W przypadku ruchowo-elokwentnej lokalizacji guza stosowano dynamiczne mapowanie MEP do mapowania dróg korowo-rdzeniowych. Guzy zlokalizowane w części mowy były resekowane w warunkach czuwania w celu monitorowania mowy, jak opisano wcześniej [33]. Po resekcji guza, ściana jamy została pokryta siatką hydroksycelulozową (Tabotamp®, Johnson & Johnson Medical GmbH, Ethicon, Norderstedt, Niemcy), a następnie SPION zostały nałożone na siatkę hydroksycelulozową za pomocą strzykawki o pojemności 1 ml. Jeśli było to możliwe, nakładano do trzech warstw hydroksycelulozy i SPION. Dodatkowo, przez złogi cząsteczek przeprowadzono cewnik z zamkniętym końcem (TK-01, MagForce AG, Berlin, Niemcy), aby umożliwić pomiar temperatury podczas zabiegu w urządzeniu AMF (Nano-Activator®, MagForce AG, Berlin, Niemcy). Płat kostny został ponownie umocowany przy użyciu wchłaniających, niemetalowych płytek (SonicWeld Rx®, KLSMartin, Tuttlingen, Niemcy). Metalowe implanty ciała do 40 cm od guza, w tym implanty dentystyczne i płytki mocujące płat kostny, zostały usunięte podczas operacji lub usunięte wcześniej. Pacjenci, u których resekcja guza doprowadziła do otwarcia komory, nie byli kwalifikowani do aplikacji nanocząstek, aby zmniejszyć ryzyko niezamierzonej dystrybucji cząstek w przestrzeniach płynu mózgowo-rdzeniowego.

Z powodu artefaktów spowodowanych przez SPION, nie mogliśmy polegać na pooperacyjnych skanach MRI przy szacowaniu zakresu resekcji (EOR). W związku z tym oceniliśmy EOR jako całkowitą resekcję brutto (GTR), jeśli usunięto całą fluoryzującą tkankę nowotworową, prawie całkowitą resekcję (NTR), gdy pod koniec operacji wykryto słaby i rozproszony sygnał fluorescencyjny, oraz resekcję subtotalną (STR), jeśli konieczne było pozostawienie silnego i zwartego sygnału fluorescencyjnego, np. w obszarach elokwentnych. We wcześniejszych badaniach udowodniono ścisły związek między sygnałem fluorescencji a EOR w pooperacyjnym MRI [3,5,12].

2.4. Termoterapia

Po zabiegu operacyjnym wykonano tomografię komputerową (CT) (Rysunek 2). Obrazy te zostały połączone z przedoperacyjnymi skanami MRI przy użyciu oprogramowania do symulacji leczenia NanoPlan® (MagForce AG), jak opublikowano wcześniej [32,34-36]. NanoPlan® symuluje wytwarzanie ciepła jako funkcję gęstości nanocząstek i natężenia AMF. Jednak ze względu na brak technicznych możliwości pomiaru lokalnej perfuzji tkankowej w trakcie aplikacji hipertermii, symulacja ta jest zwykle niedokładna. W związku z tym należy dokonywać pomiarów temperatury podczas sesji terapeutycznej, aby ponownie dostosować symulację. Podczas pierwszej aplikacji hipertermii, światłowodowy czujnik temperatury (Optocon, Dresden, Niemcy) został wprowadzony do zamkniętego cewnika, który został umieszczony podczas operacji. Termoterapię przeprowadzano w aplikatorze AMF pracującym z częstotliwością 100 kHz i natężeniem pola 2,5-15 kA/m, zgodnie z wcześniejszymi publikacjami [32]. Najwyższa temperatura wzdłuż przebiegu termo-cewnika była wykorzystywana do precyzyjnego dostrajania natężenia pola. W ciągu tygodnia zaplanowano dwa jednogodzinne zabiegi. W przypadkach z równoczesną radioterapią pierwszą sesję termoterapii zaplanowano na 3 dni przed rozpoczęciem radioterapii, a kolejne pięć sesji przeprowadzono w dniach 1, 4, 8, 11, 15 ± 1 dzień. Radioterapię przeprowadzano zgodnie z wcześniejszym opisem [32] i, jeśli była zaplanowana na ten sam dzień, odbywała się w odstępie czasowym 2 h do każdej sesji termoterapii.

Rysunek 2. (A) Rezonans magnetyczny wykonany przedoperacyjnie pokazujący wzmocniony kontrastem guz w prawym płacie ciemieniowym. (B) Tomografia komputerowa z wzmocnieniem kontrastowym wykonana w pierwszej dobie pooperacyjnej. (C) Tomografia komputerowa u pacjenta 13 wykazująca znaczny obrzęk dwa miesiące po operacji.

2.5. Kontrola

Jak wspomniano powyżej, umieszczenie nanocząstek żelaza nie pozwala na odpowiednie obrazowanie pooperacyjne za pomocą MRI. Pacjenci mieszkający w pobliżu naszego ośrodka byli monitorowani za pomocą F-Fluoro-etylo-tyrozyny (¹⁸F-FET)-PET-CT, w tym badań pokontrastowych, raz na trzy miesiące. U wszystkich pozostałych pacjentów do obserwacji wykorzystano tomografię komputerową po kontraście. W przypadku konieczności usunięcia nanocząstek w trakcie trwania choroby, ponownie wybrano MRI jako optymalną metodę obrazowania. W celu dalszego uwidocznienia odpowiedzi immunologicznej podczas termoterapii w poszczególnych przypadkach przeprowadziliśmy skanowanie N,N-dietylo-2-[4-(2-fluoroetoksy)fenilo]-5,7-dimetylopirazolo[1,5-a]pirymidyno-3-acetamidem (¹⁸F-DPA-714) PET dla białka translokatora (TSPO), jak opisano wcześniej [37].

2.6. Analiza danych

Do analiz statystycznych wykorzystano pakiet IBM SPSS Statistics 25.0 (IBM, Armonk, New York, NY, USA). Dane analizowano za pomocą standardowych statystyk opisowych, stosując częstości bezwzględne i względne dla zmiennych kategorycznych, medianę i rozstęp międzykwartyłowy (IQR) dla zmiennych ciągłych oraz średnią i odchylenie standardowe (SD) dla zmiennych metrycznych. Dla zmiennych porządkowych zastosowano test U Manna-Whitneya (MWU), a dla zmiennych kategorycznych dokładny test Fishera. Analizy czasowe przeprowadzono przy użyciu krzywych Kaplana-Meiera i testu log-rank. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) definiowano jako czas od zabiegu do progresji według zmodyfikowanych kryteriów RANO lub zgonu [38]. Przeżycie całkowite (overall survival, OS) zdefiniowano jako czas od zabiegu do zgonu. Za istotną statystycznie uznawano wartość prawdopodobieństwa mniejszą niż 0,05.

3. Wyniki

Osiemnastu chorych z nawrotową HGG leczono za pomocą FGR i następnej termoterapii wewnątrz jam ciała. Osiem pacjentek (44%) było płci żeńskiej. Mediana wieku wynosiła 51 lat (IQR: 43-61). Zgodnie z klasyfikacją WHO z 2006 roku [39] u szesnastu chorych (89%) rozpoznano glejaka, a u dwóch pozostałych odpowiednio: gwiaździka anaplastycznego i skąpodrzewiaka anaplastycznego. W czternastu przypadkach stwierdzono IDH wildtype (78%). Promotor MGMT był niemetylowany w 13 przypadkach (76%). Dziewięciu pacjentów (50%) było leczonych z powodu pierwszego nawrotu guza; wszyscy pozostali pacjenci mieli co najmniej dwa nawroty (Tabela 1). Mediana czasu pomiędzy pierwotnym rozpoznaniem a leczeniem chirurgicznym badanych w tym badaniu wynosiła 14 miesięcy (IQR: 7-45). Wszyscy chorzy byli poddawani termoterapii dwa razy w tygodniu w temperaturze o medianie 47,0 °C (IQR: 44,5-53,3). Dziewięciu chorych (50%) otrzymało dodatkowo równoczesną radioterapię w dawce 39,6 Gy (5 x 1,8 Gy/tydzień); wszyscy pozostali chorzy nie otrzymali radioterapii z powodu ograniczeń dawki (Rysunek 1). Początkowo nie stosowano chemioterapii ratującej. W trakcie obserwacji jeden chory otrzymał temozolomid i jeden chory otrzymał bewacyzumab w celu paliatywnego leczenia obrzęku (Tabela 2).

Tabela 1. Podstawowa charakterystyka pacjentów

Lp.	Wiek (lata)	Płeć	Początkowa diagnoza	Czas od początkowej diagnozy (miesiące)	Liczba nawrotów	Obecna diagnoza	Promotor MGMT	Lokalizacja
1	42	F	Glejak, IDH zmutowany	6	1	Glejak, IDH zmutowany	zmetylowany	LP
2	60	M	Glejak, IDH wild type	13	2	Glejak, IDH wild type	niezmetylowany	RP
3	59	M	Glejak, IDH wild type	15	1	Glejak, IDH wild type	niezmetylowany	LP
4	65	M	Glejak, IDH wild type	8	2	Glejak, IDH wild type	niezmetylowany	RP
5	75	F	Glejak, IDH wild type	4	1	Glejak, IDH wild type	niezmetylowany	RF
6	42	M	Glejak, IDH wild type	3	4	Glejak, IDH wild type	zmetylowany	LF
7	63	F	Glejak, IDH wild type	13	1	Glejak, IDH wild type	niezmetylowany	LP
8	36	F	Gwiaździk anaplastyczny, IDH zmutowany	57	2	Gwiaździk anaplastyczny, IDH zmutowany	niezmetylowany	RF
9	38	M	Glejak, IDH wild type	42	2	Glejak, IDH wild type	niezmetylowany	LO
10	62	M	Glejak, IDH wild type	7	1	Glejak, IDH wild type	niezmetylowany	LO
11	42	F	Glejak, IDH wild type	33	1	Glejak, IDH wild type	niezmetylowany	LO
12	40	F	Gwiaździk rozlany, IDH zmutowany	248	3	Gwiaździk anaplastyczny, IDH zmutowany	zmetylowany	RF
13	58	M	Glejak, IDH wild type	6	1	Glejak, IDH wild type	niezmetylowany	RP
14	44	F	Glejak, IDH wild type	8	1	Glejak, IDH wild type	niezmetylowany	LF
15	46	M	Glejak, IDH wild type	10	1	Glejak, IDH wild type	niezmetylowany	RP
16	57	M	Gwiaździk rozlany, IDH zmutowany	167	3	Skąpodrzewiak anaplastyczny, IDH zmutowany	nie dostępne	LT
17	58	F	Glejak, IDH wild type	16	3	Glejak, IDH wild type	niezmetylowany	LT
18	45	M	Glejak, NOS	133	3	Glejak, IDH zmutowany	zmetylowany	LT

R, prawy. L, lewy. F, czołowy. P, ciemieniowy. T, skroniowy. O, potyliczny.

Tabela 2. Dane dotyczące termoterapii i obserwacji.

ID pacjenta	EOR	Objętość nanocząsteczek (mL)	Szczytowa temperatura (°C)	Ponowne naświetlanie (Gy)	Chemioterapia ratunkowa	Czas do wystąpienia obrzęku (miesiące)	Korekta z powodu obrzęku	PFS (miesiące)	OS (miesiące)
1	STR	2,8	59	39,6	-	3,67	Tak	72 *	72 *
2	GTR	3,2	60	39,6	-	0,33	Nie	7	7
3	NTR	2	56	39,6	-	1,97	Tak	11	24
4	STR	2,1	53	39,6	-	Brak	Tak	6	9
5	GTR	5	53	-	-	4,43	Nie	5	7
6	NTR	3	54	-	-	Brak	Nie	3	4
7	NTR	3,2	49	-	-	Brak	Nie	3	5
8	GTR	4,3	44	-	Temozolomid	5,07	Nie	35	35
9	GTR	3,4	50	-	-	2,73	Nie	4	10
10	GTR	3,8	48	39,6	Bewacyzumab	3,33	Nie	8	8
11	NTR	5	45	39,6	-	3,33	Nie	5	10
12	NTR	3	42	-	-	Brak	Nie	7	17
13	NTR	7	46	39,6	-	1,5	Tak	6	7
14	GTR	3	39	39,6	-	2,0	Nie	5	6
15	GTR	1,9	43,3	39,6	-	2,33	Tak	3	15 +
16	NTR	5	45	-	-	Brak	Nie	7	12
17	STR	5	44,6	-	-	0,77	Nie	3	5
18	STR	5	45	-	-	1,83	Tak	2	11

EOR, zakres resekcji. GTR, gross total resection (resekcja całkowita brutto), NTR, near total resection (resekcja bliska całkowitej). STR, subtotalna resekcja. PFS, przeżycie wolne od progresji choroby. OS, przeżycie całkowite. * Pacjenci bez dowodów na progresję. † pacjenci nadal żyjący.

3.1. Analiza przeżycia

Progresję nowotworu definiowano zgodnie ze zmodyfikowanymi kryteriami RANO [38]. Mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS) w badanej populacji wyniosła 5,5 miesiąca (95% CI: 4,67-6,13) po termoterapii, a mediana przeżycia całkowitego (OS) 9,5 miesiąca (95% CI: 7,12-11,79) (Rysunek 3). Nie zaobserwowano różnic w przeżyciu między chorymi leczonymi z powodu pierwszego nawrotu a chorymi leczonymi z powodu drugiego nawrotu lub później ($p = 0,283$ dla PFS; $p = 0,608$ dla OS), ani między chorymi, którzy otrzymali zarówno termoterapię, jak i radioterapię, a tymi, którzy otrzymali samą termoterapię ($p = 0,232$ dla PFS; $p = 0,450$ dla OS).

Rysunek 3. Wykresy Kaplana-Meiera przedstawiające przeżycie wolne od progresji (PFS) i całkowite przeżycie (OS) w miesiącach, po resekcji kierowanej fluorescencją (FGR) i termoterapii. Punkty danych cenzurowanych oznaczono kreskami. Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) dla badanej populacji wyniosła 5,5 miesiąca (95% CI: 4,67-6,13) po termoterapii, a mediana przeżycia całkowitego (OS) wyniosła 9,5 miesiąca (95% CI: 7,21-11,79).

3.2. Bezpieczeństwo i powikłania

W bezpośredniej fazie okołoperacyjnej ani w trakcie leczenia AMF nie obserwowano poważnych działań niepożądanych. Jednakże u trzynastu pacjentów (72%) w trakcie obserwacji leczenia (mediana: 70 dni, IQR: 50-105) wystąpił obrzęk mózgu z objawami klinicznymi i byli oni leczeni deksametazonem. W sześciu z tych trzynastu przypadków (46%) nanocząstki musiały być usunięte chirurgicznie z powodu opornego na leczenie obrzęku. U czterech (31%) z nich rozwinęły się upośledzone zakażenia miejsca operowanego po długotrwałym leczeniu steroidami (mediana: 72 dni, IQR: 59-116). U jednego pacjenta (nr 4) rozwinęła się przemijająca łagodna mielopatia, z MRI odcinka szyjnego sugerującym hiperintensywne uszkodzenie cieplne rdzenia T2 spowodowane małym rdzeniowym depozytem przemieszczonych nanocząstek (Rysunek 4).

Rysunek 4. Rezonans magnetyczny T2-zależny kręgosłupa szyjnego pacjenta 4 w płaszczyźnie strzałkowej (**po lewej stronie**) i osiowej (**po prawej stronie**). Zwraca uwagę śródstypkowa hiperintensywna zmiana w rdzeniu kręgowym na poziomie C2-3 sąsiadująca z artefaktami metalowymi (strzałka).

Średnia szczytowa temperatura podczas zabiegów wynosiła 47 °C (IQR: 44,5-53,3). Nie stwierdzono istotnego związku pomiędzy temperaturą szczytową a rozwojem obrzęku ($p > 0,05$). Ponadto nie stwierdzono istotnych korelacji pomiędzy temperaturą szczytową a steroidoterapią, reoperacją, OS, PFS lub odstępem czasowym do rozwoju obrzęku (wszystkie $p > 0,05$) (wszystkie $p > 0,05$). Dalsze analizy nie wykazały związku pomiędzy dodatkową radioterapią a rozwojem obrzęku ($p > 0,05$).

4. Dyskusja

W niniejszej analizie rozszerzonej serii przypadków oceniliśmy skuteczność, bezpieczeństwo i kwestie techniczne skojarzonego leczenia 5-ALA FGR i termoterapii wewnątrzczaszkiowej. Stwierdziliśmy medianę PFS wynoszącą 5,5 miesiąca (95% CI: 4,67-6,13) i medianę OS wynoszącą 9,5 miesiąca (95% CI: 7,12-11,79) po operacji i termoterapii. W przeciwieństwie do wcześniejszych badań nie zaobserwowaliśmy istotnej wartości ponownego napromieniania w połączeniu z termoterapią na OS i PFS [32,40,-42]. Ponadto nie stwierdziliśmy istotnej różnicy pomiędzy wynikami przeżycia chorych leczonych z powodu pierwszego nawrotu vs. drugiego nawrotu lub później.

Jak dotąd nie ma standardowego leczenia chorych z nawrotowym HGG. Ostatnie nierandomizowane badania wykazują, że chorzy mogą odnieść korzyść z powtórnej resekcji z medianą PFS wynoszącą 1,9 miesiąca i OS wynoszącą 6,5-12,9 miesiąca [43-46]. Ponowne napromienianie również wiązało się z umiarkowaną korzyścią w zakresie przeżycia w porównaniu z najlepszą opieką wspomagającą. Czas przeżycia mógł ulec poprawie, gdy ponowne napromienianie łączono z innymi metodami leczenia (mediana OS 8,2 miesiąca vs. 12,2 miesiąca) [47]. Jeśli chodzi o leczenie systemowe w nawrotowym GBM, opcje terapeutyczne obejmują ratunkową chemioterapię temozolomidem, lomustyną, bewacyzumabem lub ich kombinacjami oraz regorafenibem. Odnotowano medianę PFS wynoszącą 1,5-4,2 miesiąca i medianę OS wynoszącą 6,0-10,6 miesiąca [48-52]. Podejmowanie decyzji jest jeszcze bardziej złożone w przypadku drugiego lub późniejszego nawrotu. Ogólnie rzecz biorąc, termoterapia nie jest nową koncepcją w neuroonkologii. Laserowa terapia śródmiąższowa (LITT), procedura stereotaktyczna, która jest ograniczona do mniejszych zmian, wykazała porównywalne wyniki przeżycia w przypadku nawrotowego glejaka [53,54]. Ostatnio nasza grupa opublikowała również serię chorych na nawrotowego glejaka leczonych śródoperacyjnie otwartą terapią fotodynamiczną po FGR z porównywalnymi krzywymi przeżycia [23]. Co ważne, w porównaniu z innymi metodami, nanocząsteczki NanoTherm® posiadają od 2011 roku certyfikat zgodności z europejskimi przepisami dotyczącymi wyrobów

medycznych w leczeniu guzów mózgu. Co więcej, aplikacja nanocząsteczek wewnątrz jam ciała pozwala na zajęcie się bardziej złożoną architekturą guza i może być bezpośrednio połączona z resekcją mikrochirurgiczną.

4.1. Połączenie FGR z aplikacją nanocząstek

W porównaniu z klasyczną stereotaktyczną aplikacją nanocząstek [27], dodanie jej do resekcji kierowanej fluorescencją ma kilka zalet. Cyto redukcja z zastosowaniem FGR i IOM daje dobre wyniki onkologiczne i czynnościowe [55]. Pozwala to na zastosowanie termoterapii jako uzupełnienia najlepszego standardu opieki. W przeciwieństwie do stereotaktycznej aplikacji nanocząstek, można zastosować większe objętości nanocząstek bez wywoływania podwyższonego ciśnienia śródczaszkowego. Ponadto, ponieważ otwarta procedura umożliwia neurochirurgowi dokładniejsze rozprowadzenie cząstek pod bezpośrednią kontrolą wzroku, można uniknąć powszechnych problemów związanych z metodą stereotaktyczną, w tym wycieku i cofania się nanocząstek. Wreszcie, dzięki jednemu korytarzowi chirurgicznemu nie ma potrzeby stosowania wielu trajektorii, które są wymagane w przypadku większych guzów przy zastosowaniu wyłącznie metody stereotaktycznej [27,28].

4.2. Postępowanie w przypadku powikłań

Po krótkim czasie (mediana: 70 dni, IQR: 50-105) u ponad połowy chorych rozwinął się obrzęk okołoguzowy z dodatkowymi deficytami neurologicznymi, wymagający leczenia większymi dawkami steroidów. W sześciu z tych przypadków konieczne było chirurgiczne usunięcie nanocząstek z powodu opornego na leczenie obrzęku (n = 6; 33%). W naszej poprzedniej publikacji skupiliśmy się na immunologicznym aspekcie tej reakcji, który musi być brany pod uwagę jako część leczenia. W badaniu histopatologicznym tkanki mózgowej stwierdzono duże ilości zagregowanych nanocząstek zlokalizowanych w tkance martwiczej, bez dowodów na aktywność guza. Na granicach stwierdzono nanocząstki wbudowywane przez fagocyty. Tkanka otaczająca wykazywała silny stan prozapalny z nasiloną infiltracją komórek T, NK i mieloidalnych [32]. Takie reakcje stwierdzono również w omawianej serii przypadków (pacjenci 9 i 13). Oprócz powstania obrzęku, u czterech chorych doszło do zakażenia miejsca operowanego, prawdopodobnie w wyniku długotrwałego leczenia steroidami (n = 4; 22%). Dlatego należy unikać podawania dużych dawek kortykosteroidów (deksametazon w dawce ponad 4 mg/dobę) przez dłuższy czas (>6 tygodni). Alternatywą może być zastosowanie bewacyzumabu w celu kontroli obrzęku, co zostało udowodnione w leczeniu radionekrozy [56].

W innym przypadku należy rozważyć chirurgiczne usunięcie nanocząstek i martwiczych tkanek z rdzenia guza. Ponadto, termoterapia powinna być ograniczona do chorych, którzy nie wymagają stosowania kortykosteroidów przed rozpoczęciem leczenia. Co więcej, pacjenci z obniżonym stanem sprawności klinicznej, którzy mogą nie tolerować przejściowego wzrostu obrzęku wtórnego do martwicy lub są zagrożeni innymi poważnymi działaniami niepożądanymi, nie będą kwalifikowani do tej terapii - podobnie jak w przypadku wszystkich innych terapii.

W porównaniu z aplikacjami stereotaktycznymi [27,28], aplikacja nanocząstek po resekcji guza pozwala na znacznie lepszą dystrybucję i większe stężenie nanocząstek na granicach jamy guza. Należy jednak unikać elucji do komór i cystern podstawnych, aby zapobiec powikłaniom, takim jak u pacjenta 4. Z tego względu wszelkie kontakty między jamą resekcyjną a komorami lub cysternami powinny być, jeśli to możliwe, uszczelnione, np. za pomocą kolagenowych podkładek pokrytych fibrynogenem.

4.3. Perspektywy

Ponieważ należy przyjąć, że hipertermia jest główną przyczyną powstawania obrzęku, należy zwrócić szczególną uwagę na symulację i dostosowanie temperatury. Obecnie maksymalna temperatura zarejestrowana wzdłuż przebiegu cewnika z zamkniętą końcówką jest używana do korekty symulacji i dostrajania AMF. Być może rozsądniej byłoby dostosować AMF do temperatury na granicy guza i SPION-u, ponieważ jest to region, w którym biologiczne efekty cieplne powinny być najbardziej wyraźne.

Pracujemy nad rozwiązaniami umożliwiającymi jednoczesny pomiar temperatury w wielu miejscach wzdłuż cewnika termometrycznego, który powinien być umieszczony najlepiej wzdłuż krawędzi jamy guza. Pomiaru te będą wykorzystywane do korekty symulacji temperatury w czasie rzeczywistym, aby stworzyć bardziej precyzyjny wykres temperatury. Inną opcją może być umieszczenie drugiego cewnika w celu uzyskania większej ilości punktów odniesienia dla symulacji. Nie jest to łatwe do wyobrażenia, ale najbardziej pożądanym procesem dla precyzyjnego sterowania terapią byłaby nieinwazyjna metoda zdolna do stworzenia trójwymiarowego wykresu temperatury w warunkach wysokoenergetycznego zmiennego pola magnetycznego.

Głównymi determinantami wytwarzania ciepła w tkankach są: natężenie pola, gęstość nanocząsteczek oraz perfuzja tkankowa. Obecnie do symulacji temperatury stosuje się standardową wartość perfuzji uśrednioną dla całego mózgu. Ze względu na blizny pooperacyjne, martwicę, różną gęstość komórek lub istniejący wcześniej

obrzęk, itp., lokalna perfuzja prawie zawsze będzie odbiegać od tego uogólnionego założenia. Ponieważ mapowanie perfuzji mózgu może być łatwo i rutynowo wykonywane przy użyciu technik dynamicznej tomografii komputerowej z kontrastem, oprogramowanie NanoPlan® jest obecnie modyfikowane w celu włączenia tej metody do korekcy symulacji opartej na wokselach.

Większa liczba arkuszy nanocząstek pozwala na uzyskanie niższej energii AMF, co ułatwia dostosowanie natężenia pola podczas sesji terapeutycznych. Jednak zbyt duże objętości mogą sprzyjać powstawaniu zajmujących przestrzeń reakcji martwiczych z obrzękiem po leczeniu, co zaobserwowano w przypadku nr 13 (Tabela 2). Aby rozwiązać ten problem, można opracować bardziej skoncentrowane roztwory SPION.

Jedną z nowatorskich możliwości wykazania i monitorowania reakcji zapalnych po leczeniu i immunologicznego mikrośrodowiska guza (TME) jest obrazowanie PET z podwójnym znacznikiem przy użyciu ^{18}F -FET i ^{18}F -DPA-714 (ligand białka translokatora mikrogleju (TSPO)). W przypadku pacjenta 8, obrazowanie to przeprowadzono sześć miesięcy po termoterapii (Rysunek 5). Sygnalizacja TSPO wyraźnie przewyższała sygnał FET, co może wskazywać na aktywację komórek szpikowych związanych z glejakiem poza granicami guza wyznaczonymi przez FET-PET. Połączenie tych biomarkerów obrazowania wspomaga charakterystykę TME, jak to omówiono we wcześniejszej pracy [37]. W odniesieniu do termoterapii, obrazowanie TSPO pokazuje okołogoniskowe reakcje immunologiczne, które wyraźnie przekraczają objętość guza litego. Dlatego TSPO PET może przyczynić się do bardziej rozbudowanej klasyfikacji nawrotów, która pomoże klinicyście idealnie dopasować ustawienia termoterapii [57].

Rysunek 5. Pacjentka 8, sześć miesięcy po zakończeniu termoterapii. Kombinacja obrazowania CT po podaniu kontrastu (A), ^{18}F -FET- (B) i ^{18}F -DPA-714-PET (C). Zwraca uwagę wzrastająca objętość wzmocnienia kontrastowego, odpowiednio pozytywność FET i pozytywność DPA; ta ostatnia odnosi się do nacieku komórek mieloidalnych w mikrośrodowisku guza.

Obecnie zakładamy, że FGR i termoterapia wewnątrz jam ciała są dobrą alternatywną opcją leczenia chorych z nawrotową i resekcyjną HGG w nieelokwentnych okolicach z umiarkowanym obrzękiem. Dotyczy to w szczególności chorych na HGG w pierwszym nawrocie z niemetylowanym promotorem MGMT i progresją guza w trakcie leczenia środkami alkilującymi, ale także chorych na HGG z drugim lub późniejszym nawrotem. Nasze wyniki są jednak oparte na retrospektywnym przeglądzie heterogennej serii nawrotowych HGG. Konieczne są dalsze badania w celu dopracowania kilku aspektów technicznych, takich jak stosowana objętość SPION czy obliczanie i monitorowanie temperatury terapii. Ostatnio utworzono rejestr pacjentów w celu prospektywnego gromadzenia danych dotyczących leczenia.

5. Wnioski

FGR w połączeniu z termoterapią wewnątrz jam ciała stanowi interesującą metodę leczenia chorych na glejaka złośliwego. Poza leczeniem cytoredukcyjnym nieablacyjna hipertermia może wywołać odczyn zapalny, jednak częste występowanie obrzęku mózgu wymaga dopracowania protokołu leczenia.

Wkład autorów: Konceptualizacja, M.S., M.M., J.W., O.G.; Metodologia, M.S. i M.M.; Oprogramowanie, M.S. i M.M.; Ocena, S.S., J.W., O.G., W.S. i B.Z.; Analiza formalna, M.S., M.M., B.Z. i O.G.; Badanie, M.S. i J.W.; Materiały, M.S., A.-K.B. i J.W.; Kuratorstwo danych, M.S., A.-K.B. i B.Z.; Ochrona danych, M.S., A.-K.B. i B.Z.K.B. i B.Z.; Pisanie-Przygotowanie początkowego projektu, M.S. i M.M.; Pisanie-Korekta i edycja, M.S., M.M., S.S., M.H., B.B., N.W., J.W., W.S. i O.G.; Wizualizacja, M.S. i M.M.; Nadzór, W.S.; Zarządzanie projektem, M.S., J.W. i W.S. Wszyscy autorzy przeczytali i zaakceptowali opublikowaną wersję manuskryptu.

Finansowanie: To badanie nie otrzymało żadnego zewnętrznego finansowania.

Oświadczenie Institutional Review Board: Badanie zostało przeprowadzone zgodnie z wytycznymi Deklaracji Helsińskiej i zatwierdzone przez Institutional Review Board (lub Komisję Etyczną) Uniwersytetu w Münster, Niemcy (2020-531-f-S i data zatwierdzenia: 18 sierpnia 2020 r.).

Oświadczenie o świadomej zgodzie: Uzyskano świadomą zgodę od wszystkich uczestników biorących udział w badaniu.

Oświadczenie o dostępności danych: Wszystkie dane wygenerowane lub przeanalizowane podczas tego badania są zawarte w tym opublikowanym artykule.

Konflikt interesów: Walter Stummer zgłasza działalność wykładową dla firm Medac (Wedel, Niemcy), Carl Zeiss Meditech (Oberkochen, Niemcy) i MagForce AG (Berlin, Niemcy). Oliver Grauer otrzymał wsparcie finansowe od MagForce AG (Berlin, Niemcy) za uczestnictwo w sympozjach. Michael Schwake i Stephanie Schipmann zgłaszają działalność konsultanta dla MagForce AG (Berlin, Niemcy). Wszyscy pozostali autorzy nie mają osobistego, finansowego ani instytucjonalnego interesu w żadnym z leków, materiałów lub urządzeń opisanych w tym artykule.