

Поєднання флуоресцентно керованої резекції і термотерапії всередині порожнин тіла з використанням суперпарамагнітних наночастинок оксиду заліза при рецидивуючій гліомі з високим ступенем злоякісності: серія випадків з акцентом на лікуванні ускладнень

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 і Oliver Grauer ⁶

1. Department of Neurosurgery, University Hospital Münster, 48149 Мюнстер, Німеччина; 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 Мюнстер, Німеччина; bastian.zinnhardt@roche.com
3. Biomarkers & Translational Technologies (BTT), Pharma Research & Early Development (pRED), F. Hoffmann-La Roche Ltd., CH-4070 Базель, Швейцарія;
4. Department of Neurosurgery, Haukeland University Hospital, 5021 Берген, Норвегія;
5. Department of Neurosurgery, Hufeland Klinikum, 99974 Мюльгаузен, Німеччина; johannes.woelfer@t-online.de
6. Department of Neurology with Institute of Translational Neurology, University Hospital Münster, 48149 Мюнстер, Німеччина; oliver.grauer@ukmuenster.de

* Для листування: michael.schwake@ukmuenster.de; Тел.: +49-251-83-47472; Fax: +49-251-83-45646

† Автори рівною мірою доклалися до створення цієї праці.

Коротке резюме: Рецидивуючі гліоми з високим ступенем злоякісності складні в лікуванні. Тут описано досвід одного осередку в поєднанні флуоресцентно керованої резекції пухлини за допомогою 5-ALA і місцевої термотерапії за допомогою суперпарамагнітних наночастинок оксиду заліза. Сумарно 18 пацієнтів було прооперовано і отримало термотерапію з додатковою променевою терапією або ж без неї. Медіана виживаності без прогресування хвороби склала 5,5 місяців, а медіана загальної виживаності - 9,5 місяців. Хоча під час активного лікування не спостерігалось серйозних побічних ефектів, у 72% пацієнтів проявився набряк головного мозку, що вимагав лікування стероїдами або навіть хірургічного видалення наночастинок. Підсумовуючи, поєднання флуоресцентно керованої резекції та термотерапії порожнин тіла є новим і перспективним варіантом лікування для поліпшення місцевого контролю пухлини при рецидивуючих гліомах з високим ступенем злоякісності, але для зменшення серйозних побічних ефектів необхідне подальше вдосконалення протоколу лікування.

Анотація: Опис ситуації: Концепції для покращення місцевого контролю пухлини при злоякісній гліомі (high-grade glioma - HGG) вкрай необхідні. Метою праці є представлення розширеної серії випадків, що лікуються поєднанням флуоресцентно керованої резекції за допомогою 5-ALA і місцевої термотерапії за допомогою суперпарамагнітних наночастинок оксиду заліза (SPION). Методи: Проведено ретроспективний огляд одного осередку всіх рецидивуючих HGG, що лікуються за допомогою FGR і термотерапії порожнин тіла (n = 18). Пацієнти пройшли шість сеансів гіпертермії в змінному магнітному полі і отримали додаткові допоміжні методи лікування залежно від конкретного випадку. Результати: Дев'ять пацієнтів отримували лікування від першого рецидиву пухлини; у всіх інших пацієнтів було щонайменше два рецидиви. Дев'ять пацієнтів отримали комбіновану променеву терапію і термотерапію. Медіана виживаності без прогресування хвороби склала 5,5 (95% CI: 4,67-6,13) місяців, а медіана загальної виживаності - 9,5 (95% CI: 7,12-11,79) місяці. Під час активного лікування значних побічних ефектів не спостерігалось. У тринадцяти пацієнтів (72%) під час спостереження розвинувся набряк головного мозку та посилилися клінічні симптоми і їх початково проліковано дексаметазоном. Шістьом (33%) із цих пацієнтів хірургічно видалили наночастинки через набряк, нечутливий до лікування. Висновки: Поєднання FGR і термотерапії порожнин тіла з використанням SPION є новим варіантом покращення місцевого контролю пухлини при рецидивуючому HGG. Значною проблемою є розвиток набряку головного мозку, що вимагає подальшого вдосконалення протоколу лікування.

Ключові слова: гліома; мієлоїдні клітини; наночастинки; термотерапія; флуоресценція; запалення.

1. Вступ

Незважаючи на лікування відповідно до рекомендацій, прогноз у випадку гліом з високим ступенем злоякісності (high-grade gliomas - HGG) є поганим [1,2]. З часом такі досягнення, як

флуоресцентно керована резекція (FGR) [3,4], інтраопераційний моніторинг (IOM) [5,6], інтраопераційна магнітно-резонансна томографія (ioMRI) [7,8] і нові методи лікування як Tumor-Treating Fields (TTF) [9,] призвели до обмеженого покращення періоду виживаності.

Флуоресцентно керована резекція з використанням 5-амінолевулінної кислоти (5-ALA) на сьогодні є єдиною схваленою і однією з найбільш часто використовуваних процедур в хірургії гліоми у дорослих. Численні дослідження продемонстрували ефективність резекції 5-ALA та її вплив на ступінь резекції, виживаність без прогресування (PFS) і загальну виживаність (OS) у первинних випадках [3-5,10,11]. Stummer з колегами виявили значно вищий показник OS, коли після операції не візуалізувалася залишкова пухлина (16,7 vs. 11,8 місяці, $p < 0,0001$) [12]. Більше того, даний метод заснований на внутрішньоклітинному флуоресцентному накопиченні протопорфірину IX (PpIX). Це вибіркоче накопичення є причиною високої чутливості і специфічності флуоресцентного сигналу [13-18], також при рецидиві злоякісних пухлин головного мозку [19].

Терапія рецидиву пухлини не є чітко визначеною, а загальний рівень доказів щодо доступних методів лікування низький. Поточні рекомендації включають резекції, повторне опромінення, хіміотерапію та експериментальні варіанти лікування [20]. В останні роки кілька клінічних випробувань дали лише обмежені результати [21,22]. Хоча HGG поширюються по усьому мозку, в більшості хірургічних випадків спостерігається локальні рецидиви на полях резекційних дефектів [23,24]. Тому покращення місцевого контролю пухлини є метою всіх актуальних стратегій місцевої терапії, таких як місцева хіміотерапія [25] і фотодинамічна терапія (PDT) [23,26].

Попередні клінічні випробування продемонстрували ефективність і безпеку стереотактичного застосування наночастинок суперпарамагнітного оксиду заліза (SPION), що піддаються впливу змінного магнітного поля (AMF) в поєднанні з опроміненням у пацієнтів з рецидивуючим HGG [27,28]. SPION з AMF є лікуванням, що схвалене на території Європейського Союзу. Було продемонстровано, що гіпертермія, генерована SPION, може викликати сильну протипухлинну імунну відповідь [29-31] при підвищеній інфільтрації NK-клітин (natural killer), макрофагів, дендритних клітин і лімфоцитів T CD4+ і CD8+ [32].

Однією з основних технічних проблем, пов'язаних з стереотактичним застосуванням, є невідповідне розміщення SPION [28]. Крім того, при стереотактичних процедурах негайне циторедуктивне лікування неможливе. Маючи це на увазі, ми розробили нову методику введення частинок в порожнину резекції відразу після FGR. Головною перевагою цього методу є те, що хірург має оптимальний контроль над розподілом частинок, що дозволяє йому застосовувати більші обсяги частинок, одночасно не даючи їм пролитися у шлуночки.

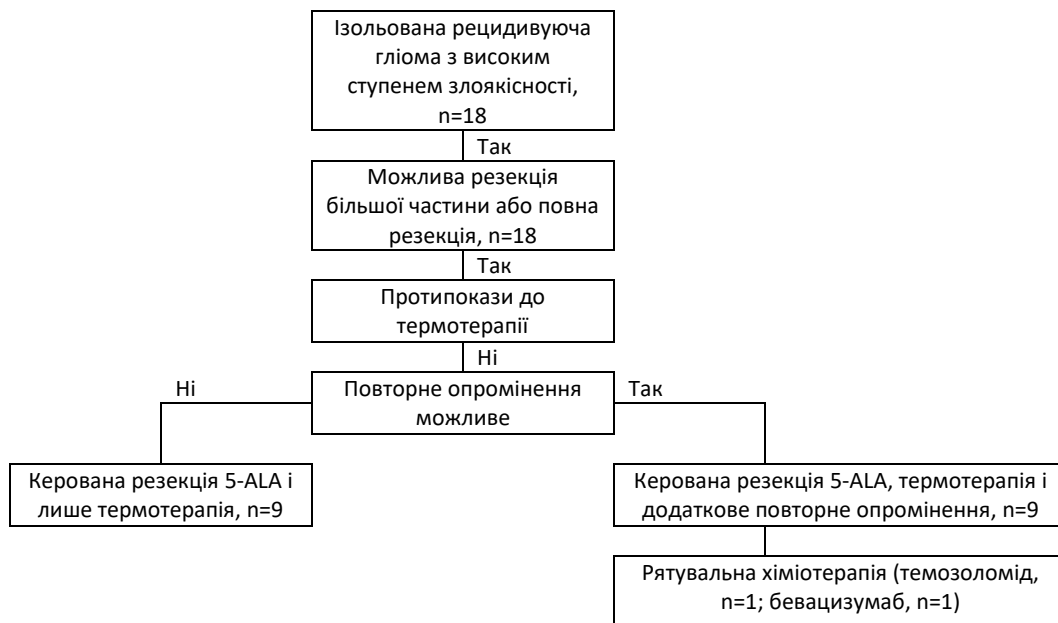
Основною метою дослідження є представлення наших результатів щодо ефективності та результату з точки зору загальної виживаності (OS), а вторинною метою є оцінка безпеки поєднання FGR і місцевої термотерапії порожнин тіла з використанням наночастинок суперпарамагнітного оксиду заліза у розширеній вибірці пацієнтів, які лікуються в нашому осередку.

2. Методи

2.1. Пацієнти

Ця серія випадків охоплює всіх пацієнтів, які лікуються поєднанням FGR і термотерапії SPION порожнин тіла в одноосередковому академічному середовищі з 2015 по 2020 рік (рисунок 1). Всім пацієнтам з рецидивуючою HGG, визнаними кандидатами на хірургічну резекцію, була запропонована термотерапія порожнин тіла як додатковий метод лікування. Аналіз даних здійснювався ретроспективно, а всі процедури та аналізи були затверджені місцевим комітетом з етики відповідно до Гельсінської декларації (2020-531-f-S). Від усіх учасників дослідження було отримано свідому згоду про участь у дослідженні.

Рисунок 1. Блок-схема лікування.



2.2. Наночастинки

Як повідомлялося раніше [32], під час операції використовувався напіврідкий розчин MFL AS-1 (NanoTherm®, Mag- Force AG, Берлін, Німеччина), що містить SPION з концентрацією заліза 112 мг/мл. Ця рідина виготовляється відповідно до європейських правил щодо медичних виробів і була схвалена для лікування пухлин головного мозку з 2011 року.

2.3. Флуоресцентно керована резекція і застосування наночастинок

Резекція пухлини проводилася за допомогою стандартної мікрохірургічної методики. 5-амінолевулінова кислота (5-ALA, Gliolan®, Medac GmbH, Ведель, Німеччина) застосована перорально за 4 години до введення анестезії в концентрації 20 мг/кг маси тіла. Хірургічною метою було видалення флуоресцентної пухлини. У випадку розташування пухлини в руховому центрі мови використовувалося динамічне картографування МЕР для картографування кортикоспінального шляху. Пухлини, розташовані у центрі мови, видалялися в умовах очікування і спостереження мови, як описано вище [33]. Після резекції пухлини стінка порожнини була покрита гідроксицелюлозною сіткою (Tabotamp®, Johnson & Johnson Medical GmbH, Ethicon, Нордерштедт, Німеччина), а потім SPION наносили на гідроксицелюлозну сітку за допомогою шприца об'ємом 1 мл. По можливості накладалися до трьох шарів гідроксицелюлози і SPION. Крім того, через скупчення молекул вводився катетер зі закритим кінцем (TK-01, MagForce AG, Берлін, Німеччина) для забезпечення вимірювання температури під час процедури в приладі AMF (Nano-Activator®, MagForce AG, Берлін, Німеччина). Кістковий фрагмент був відновлений за допомогою абсорбуючих, неметалевих пластин (SonicWeld Rx®, KLSMartin, Тютлінген, Німеччина). Металеві імпланти тіла до 40 см від пухлини, включаючи зубні імпланти і пластини фіксації кісткового фрагменту, були видалені під час операції або видалені раніше. Пацієнти, у яких резекція пухлини призвела до відкриття шлуночків, не були кваліфіковані для застосування наночастинок, щоб знизити ризик ненавмисного поширення частинок у спинномозковій рідині.

Через артефакти, викликані SPION, ми не могли покладатися на післяопераційне МРТ-сканування для оцінки діапазону резекції (EOR). Таким чином, ми оцінили EOR як повну резекцію бруто (GTR), якщо всі флуоресцентні пухлинні тканини були видалені, майже повну резекцію (NTR), коли слабкий і розпорошений флуоресцентний сигнал був виявлений в кінці операції, і проміжну резекцію (STR), якщо необхідно було залишити сильний і компактний флуоресцентний сигнал, наприклад, в мовно-рухових ділянках. Попередні дослідження довели тісний зв'язок між флуоресцентним сигналом і EOR у післяопераційній МРТ [3,5,12].

2.4. Термотерапія

Після операції була проведена комп'ютерна томографія (СТ) (Рисунок 2). Ці зображення порівнювалися з передопераційними МРТ-скануваннями за допомогою програмного забезпечення для моделювання лікування NanoPlan® (MagForce AG), як було опубліковано раніше [32,34-36]. NanoPlan®

імітує генерування тепла як функцію щільності наночастинок і інтенсивності AMF. Однак через відсутність технічних можливостей для вимірювання перфузії місцевих тканин під час застосування гіпертермії, це моделювання, як правило, неточне. Тому вимірювання температури слід проводити під час сеансу терапії, щоб повторно скорегувати моделювання. Впродовж першого застосування гіпертермії оптоволоконний датчик температури (Optoson, Дрезден, Німеччина) був вставлений в закритий катетер, розміщений під час операції. Термотерапія проводилася в аплікаторі AMF, що працює з частотою 100 кГц і силою поля 2,5-15 кА/м, відповідно до попередніх публікацій [32]. Найвища температура впродовж введення термокатетера використовувалася для точного налаштування сили поля. Протягом тижня було заплановано дві одноденні процедури. У випадках із супутньою променевою терапією перший сеанс термотерапії був запланований за 3 дні до початку променевої терапії, а наступні п'ять сеансів проводилися в 1, 4, 8, 11, 15 \pm 1 дні. Променева терапія проводилася, як описано раніше [32] і, якщо вона була запланована на той же день, проводилася з інтервалом у 2 години до кожного сеансу термотерапії.

Рисунок 2. (А) Магнітно-резонансна томографія проводиться передопераційно, показуючи підсилену контрастом пухлину в правій тім'яній частці. (В) Комп'ютерна томографія з підвищенням контрастності, виконана в перший післяопераційний день. (С) Комп'ютерна томографія у пацієнта 13 показує значний набряк через два місяці після операції.

2.5. Контроль

Як уже згадувалося вище, розміщення наночастинок оксиду заліза не дозволяє проводити адекватну післяопераційну візуалізацію за допомогою МРТ. Пацієнти, які проживають поблизу нашого осередку, були під наглядом за допомогою Ф-флюоро-етил-тирозину (^{18}F -FET)-PET-СТ, у тому числі постконтрастних досліджень, раз на три місяці. У всіх інших пацієнтів для спостереження використовувалася комп'ютерна томографія після контрасту. Якщо наночастинок потрібно було видалити під час перебігу хвороби, МРТ знову обиралася в якості оптимального методу візуалізації. З метою подальшої візуалізації імунної відповіді під час термотерапії в окремих випадках ми проводили сканування N,N-Diethyl-2-[4-(2-фтороетокси)феніл]-5,7-диметилпіразол[1,5-а]піримідин-3-ацетамід (^{18}F -DPA-714) PET для протеїну транслокатора (TSPO), як описано раніше [37].

2.6. Аналіз даних

Для статистичного аналізу використовувався пакет IBM SPSS Statistics 25.0 (IBM, Armonk, Нью-Йорк, НЙ, США). Дані були проаналізовані за допомогою стандартної описової статистики, використовуючи абсолютні та відносні частоти для категоричних змінних, медіанного та міжквартильного поширення (IQR) для неперервних змінних, а також середнього і стандартного відхилення (SD) для метричних змінних. Для порядкових змінних використовувався тест U Mann-Whitney (MWU), а для категоричних змінних використовувався точний тест Фішера. Аналіз часу здійснювався за допомогою кривих Каплана-Майєра та тесту log-rank. Вживаність без прогресування хвороби (PFS) визначалася як час від операції до прогресування відповідно до модифікованих критеріїв RANO або смерті [38]. Загальна вживаність (overall survival, OS) визначалася як час від операції до смерті. Статистично значущим вважалося значення ймовірності менше 0,05.

3. Результати

Вісімнадцять хворих з рецидивуючою HGG лікувалися за допомогою FGR і наступною термотерапією порожнин тіла. Вісім пацієнтів (44%) було жіночої статі. Медіана віку складала 51 рік (IQR: 43-61). Згідно з класифікацією WHO з 2006 року [39] у шістнадцяти хворих (89%) діагностовано гліому, а у решти двох відповідно анапластичну астроцитому і анапластичну олігодендрогліому. У чотирнадцяти випадках IDH wildtype (78%). Промотор MGMT був неметельований у 13 випадках (76%). Дев'ять пацієнтів (50%) лікувалися від першого рецидиву пухлини; усі решта пацієнти мали щонайменше два рецидиви (Таблиця 1). Середній час між первинною діагностикою та хірургічним лікуванням учасників цього дослідження становив 14 місяців (IQR: 7-45). Всі пацієнти проходили термотерапію двічі на тиждень при середній температурі 47,0 °C (IQR: 44,5-53,3). Дев'ять пацієнтів (50%) отримували додаткову супутню променеву терапію в дозі 39,6 Гр (5 x 1,8 Гр/тиждень). Спочатку рятувальна хіміотерапія не застосовувалася. Під час спостереження один пацієнт отримував темозоломід, а один пацієнт отримував бевацизумаб для паліативного лікування набряку (Таблиця 2).

Таблиця 1. Основні характеристики пацієнтів

	Вік (роки)	Стать	Початковий діагноз	Час від початкового діагнозу (місяці)	Кількість рецидивів	Поточний діагноз	Промотор MGMT	Локалізація
1	42	F	Гліома, IDH мутований	6	1	Гліома, IDH zmutowany	метильований	LP
2	60	M	Гліома, IDH wild type	13	2	Гліома, IDH wild type	неметильований	RP
3	59	M	Гліома, IDH wild type	15	1	Гліома, IDH wild type	неметильований	LP
4	65	M	Гліома, IDH wild type	8	2	Гліома, IDH wild type	неметильований	RP
5	75	F	Гліома, IDH wild type	4	1	Гліома, IDH wild type	неметильований	RF
6	42	M	Гліома, IDH wild type	3	4	Гліома, IDH wild type	метильований	LF
7	63	F	Гліома, IDH wild type	13	1	Гліома, IDH wild type	неметильований	LP
8	36	F	Астроцитома анапластична, IDH мутований	57	2	Астроцитома анапластична, IDH мутований	неметильований	RF
9	38	M	Гліома, IDH wild type	42	2	Гліома, IDH wild type	неметильований	LO
10	62	M	Гліома, IDH wild type	7	1	Гліома, IDH wild type	неметильований	LO
11	42	F	Гліома, IDH wild type	33	1	Гліома, IDH wild type	неметильований	LO
12	40	F	Астроцитома дифузна, IDH мутований	248	3	Астроцитома анапластична, IDH мутований	метильований	RF
13	58	M	Гліома, IDH wild type	6	1	Гліома, IDH wild type	неметильований	RP
14	44	F	Гліома, IDH wild type	8	1	Гліома, IDH wild type	неметильований	LF
15	46	M	Гліома, IDH wild type	10	1	Гліома, IDH wild type	неметильований	RP
16	57	M	Астроцитома дифузна, IDH мутований	167	3	Олігодендрогліом а анапластична, IDH мутований	недоступно	LT
17	58	F	Гліома, IDH wild type	16	3	Гліома, IDH wild type	неметильований	LT
18	45	M	Гліома, NOS	133	3	Гліома, IDH мутований	метильований	LT

R, права. L, ліва. F, лобна. P, тім'яна. T, скронева. O, потилична.

Таблиця 2. Дані про термотерапію та спостереження

ID пацієнта	EOR	Об'єм наночастинок (mL)	Пікова температура (°C)	Повторне опромінення (Gy)	Рятувальна хіміотерапія	Час до виникнення набряку (місяці)	Корекція внаслідок набряку	PFS (місяці)	OS (місяці)
1	STR	2,8	59	39,6	-	3,67	Так	72 *	72 *
2	GTR	3,2	60	39,6	-	0,33	Ні	7	7
3	NTR	2	56	39,6	-	1,97	Так	11	24
4	STR	2,1	53	39,6	-	Відсутній	Так	6	9
5	GTR	5	53	-	-	4,43	Ні	5	7
6	NTR	3	54	-	-	Відсутній	Ні	3	4
7	NTR	3,2	49	-	-	Відсутній	Ні	3	5
8	GTR	4,3	44	-	Темозоломід	5,07	Ні	35	35
9	GTR	3,4	50	-	-	2,73	Ні	4	10
10	GTR	3,8	48	39,6	Бевацизумаб	3,33	Ні	8	8
11	NTR	5	45	39,6	-	3,33	Ні	5	10
12	NTR	3	42	-	-	Відсутній	Ні	7	17
13	NTR	7	46	39,6	-	1,5	Так	6	7
14	GTR	3	39	39,6	-	2,0	Ні	5	6
15	GTR	1,9	43,3	39,6	-	2,33	Так	3	15 +
16	NTR	5	45	-	-	Відсутній	Ні	7	12
17	STR	5	44,6	-	-	0,77	Ні	3	5
18	STR	5	45	-	-	1,83	Так	2	11

EOR, діапазон резекції. GTR, gross total resection (повна резекція брутто), NTR, near total resection (майже повна резекція). STR, проміжна резекція. PFS, виживаність без прогресування хвороби. OS, загальна виживаність. * Пацієнти без ознак прогресування. † досі живі пацієнти.

3.1. Аналіз виживаності

Прогресування пухлини було визначено відповідно до модифікованих критеріїв RANO [38]. Медіана виживаності без прогресування хвороби (PFS) у досліджуваній вибірці склала 5,5 місяці (95% CI: 4,67-6,13)

після термотерапії, а медіана повного виживання (OS) 9,5 місяці (95% CI: 7,12-11,79) (Рисунок 3). Ніяких відмінностей у виживаності не спостерігалось між пацієнтами, у яких трапився перший рецидив, і пацієнтами, у яких трапився другий рецидив або пізніший ($p = 0,283$ для PFS; $p = 0,608$ для OS), ані між хворими, які отримали як термотерапію, так і променеви терапію, і тими, які отримали лише термотерапію ($p = 0,232$ для PFS; $p = 0,450$ для OS).

Рисунок 3. Діаграми Каплана-Майєра, що показують виживаність без прогресування (PFS) та загальну виживаність (OS) у місяцях, після флуоресцентної керованої резекції (FGR) та термотерапії. Цензуровані пункти даних позначені тире. Середня виживаність без прогресування хвороби (PFS) у досліджуваній вибірці становила 5,5 місяців (95% CI: 4,67-6,13) після термотерапії, а середня загальна виживаність (OS) складала 9,5 місяців (95% CI: 7,21-11,79).

3.2. Безпека і ускладнення

Під час безпосередньої періопераційної фази і впродовж лікування AMF ніяких серйозних побічних реакцій не спостерігалось. Однак у тринадцяти пацієнтів (72%) під час спостереження лікування (медіана: 70 днів, IQR: 50-105) розвинувся набряк головного мозку з клінічними ознаками, що лікувався дексаметазоном. У шести з цих тринадцяти випадків (46%) наночастинки довелося видалити хірургічним шляхом через набряк, нечутливий до лікування. У чотирьох з них (31%) розвинулися інфекції оперованих ділянок після тривалого лікування стероїдами (медіана: 72 дні, IQR: 59-116). У одного пацієнта (№4) розвинулася тимчасова помірна мієлопатія, з MPT шийного відділу хребта, що свідчить про гіперінтенсивне теплове ураження спинного мозку T2, спровоковане невеликим спінальним відкладенням переміщених наночастинок (Рисунок 4).

Рисунок 4. Магнітно-резонансна томографія T2-залежного шийного відділу хребта пацієнта 4 в сагітальній (зліва) і осьовій (справа) площинах. Привертає увагу інтрамедулярна гіперінтенсивна зміна у спинному мозку на рівні C2-3, прилеглому до металевих артефактів (стрілка).

Середня пікова температура під час лікування складала 47 °C (IQR: 44,5-53,3). Не підтверджено суттєвого зв'язку між піковою температурою і розвитком набряку ($p > 0,05$). Крім того, не підтверджено суттєвих залежностей між піковою температурою і терапією стероїдами, повторною операцією, OS, PFS або часовим інтервалом для розвитку набряку (усі $p > 0,05$) (усі $p > 0,05$). Наступні аналізи не продемонстрували зв'язку між додатковою радіотерапією і розвитком набряку ($p > 0,05$).

4. Дискусія

У цьому розширеному аналізі серії випадків ми оцінили ефективність, безпеку та технічні питання комбінованого лікування 5-ALA FGR та ендovasкулярної термотерапії. Виявили медіану PFS 5,5 місяців (95% CI: 4,67-6,13) і медіану OS 9,5 місяців (95% CI: 7,12-11,79) після операції та термотерапії. На противагу до попередніх досліджень не спостерігали значного впливу повторного опромінення у поєднанні з термотерапією на OS і PFS [32,40,-42]. Крім того, не виявили суттєвої різниці між результатами виживаності пацієнтів, які лікувалися від першого рецидиву, у порівнянні з тими, які лікувалися від другого або пізнішого. Як і раніше, немає стандартного лікування хворих з рецидивуючою HGG. Останні нерандомізовані дослідження демонструють, що пацієнти можуть отримати користь від повторної резекції з медіаною PFS 1,9 місяця і OS 6,5-12,9 місяців [43-46]. Повторне опромінення також було пов'язане з помірною користю для виживання в порівнянні з найкращим допоміжним доглядом. Час виживання міг бути зміненим, коли повторне опромінення поєднувалося з іншими методами лікування (медіана OS 8,2 місяця проти 12,2 місяців) [47]. Що стосується системного лікування при рецидивуючій GBM, терапевтичні варіанти включають рятувальну хіміотерапію темозоломідом, ломустиним, бевацизумабом або їх комбінаціями з регорафенібом. Занотовано медіану PFS 1,5-4,2 місяці і медіану OS 6,0-10,6 місяці [48-52]. Прийняття рішень ще складніше у випадку другого або пізнішого рецидиву. Загалом, термотерапія не є новим поняттям в нейроонкології. Лазерна інтерстиціальна терапія (LITT), стереотактична процедура, яка обмежується меншими змінами, показала порівняльні результати виживання у випадку рецидивуючої гліоми [53,54]. Нещодавно наша група також опублікувала серію пацієнтів з рецидивуючою гліомою, яких лікували інтраоперативно відкритою фотодинамічною терапією після FGR з порівняльними кривими виживання [23]. Важливо, що поруч з іншими методами, наночастинки NanoTherm® сертифіковані з 2011 року у відповідності європейським нормам медичних виробів для лікування пухлин головного мозку. Більше того, застосування наночастинок всередині порожнин тіла дозволяє зрозуміти складну архітектуру пухлини і може бути безпосередньо пов'язаним із мікрохірургічною резекцією.

4.1. Поєднання FGR із застосуванням наночастинок

У порівнянні з класичним стереотактичним застосуванням наночастинок [27], додавання його до флуоресцентно керованої резекції має ряд переваг. Циторедукція з використанням FGR та IOM дає хороші онкологічні та функціональні результати [55]. Це дозволяє використовувати термотерапію як доповнення до найкращого стандарту догляду. На противагу до стереотактичного застосування наночастинок, можуть бути застосовані більші обсяги наночастинок, не викликаючи підвищеного внутрішньочерепного тиску. Крім того, оскільки відкрита процедура дозволяє нейрохірургу точніше розподіляти частинки під прямим візуальним контролем, можна уникнути типових проблем, пов'язаних з стереотактичним методом, серед яких витік і рух наночастинок. Нарешті, завдяки єдиному хірургічному коридору немає необхідності в кількох траєкторіях, які обов'язкові для великих пухлин при застосуванні лише стереотактичного методу [27,28].

4.2. Лікування ускладнень

Через короткий час (медіана: 70 днів, IQR: 50-105) у понад половини пацієнтів розвинувся перифокальний набряк з додатковим неврологічним дефіцитом, що вимагає лікування більшими дозами стероїдів. У шести з цих випадків необхідним було хірургічне усунення наночастинок внаслідок нечутливого до лікування набряку ($n = 6$; 33%). У нашій попередній публікації зосередились на імунологічному аспекті цієї реакції, який необхідно розглядати як частину лікування. При гістопатологічному дослідженні мозкової тканини було виявлено велику кількість агрегованих наночастинок, розташованих в некротичній тканині, без доказів пухлинної активності. На межах знайдено наночастинок, вбудовані фагоцитами. Навколишня тканина демонструвала сильний прозапальний стан з підвищеною інфільтрацією Т, NK і мієлоїдних клітин [32]. Такі реакції також були виявлені в обговорюваному ряді випадків (пацієнти 9 і 13). Крім утворення набряків, у чотирьох пацієнтів розвинулася інфекція прооперованої ділянки, ймовірно, в результаті тривалого лікування стероїдами ($n = 4$; 22%). Тому слід уникати високих доз кортикостероїдів (дексаметазон понад 4 мг/добу) протягом більш тривалого періоду часу (>6 тижнів). Альтернативою може бути використання бевацизумабу для контролю набряку, який, як було доведено, лікує променеві некрози [56]. В іншому випадку слід розглянути хірургічне видалення наночастинок і некротичних тканин з пухлинного ядра. Крім того, термотерапія повинна бути обмежена пацієнтами, які не потребують застосування кортикостероїдів перед початком лікування. Також пацієнти зі зниженою клінічною продуктивністю, які можуть не переносити тимчасове збільшення вторинного набряку до некрозу або які перебувають під загрозою інших серйозних побічних наслідків, не скеровуватимуться на цю терапію - подібно, як і у випадку всіх інших методів лікування. У порівнянні зі стереотактичним застосуванням [27, 28], використання наночастинок після резекції пухлини дозволяє набагато краще розподілити і більше сконцентрувати наночастинок по межах пухлинної порожнини. Однак слід уникати елюювання в шлуночки і базальні цистерни, щоб запобігти ускладненням, таким як у пацієнта 4. Тому будь-який контакт між порожниною резекції і шлуночками або базальними цистернами, якщо це можливо, повинен бути герметичним, наприклад, за допомогою колагенових підкладок, покритих фібриногеном.

4.3. Перспектива

Оскільки слід визнати, що гіпертермія є основною причиною виникнення набряків, особливу увагу необхідно звернути на моделювання і корекцію температури. В даний час максимальна температура, зафіксована по ходу катетера з закритим наконечником, використовується для корекції моделювання і тонкого налаштування AMF. Можливо, розумнішим було би пристосовувати AMF до температури на межах пухлини і SPION-у, тому що це ділянка, де біологічні теплові ефекти повинні бути найбільш вираженими. Ми працюємо над рішеннями, що дозволяють одночасно вимірювати температуру в багатьох місцях уздовж термометричного катетера, який найкраще слід розміщувати по краю пухлинної порожнини. Ці вимірювання будуть використовуватися для корекції моделювання температури в режимі реального часу, щоб створити більш точний графік температури. Іншим варіантом може бути розміщення другого катетера, щоб отримати більше точок відліку для моделювання. Це непросте уявити, але найбільш бажаним процесом для точного контролю терапії був би неінвазивний метод, здатний створити тривимірний температурний графік в умовах високоенергетичного змінного магнітного поля.

Основними детермінантами генерації тепла в тканинах є: сила поля, щільність наночастинок і перфузія тканин. В даний час для імітації температури застосовується стандартне значення перфузії, усереднене по всьому мозку. Через післяопераційні рубці, некроз, різну щільність клітин або вже існуючий набряк і т.д. місцева перфузія майже завжди відхилятиметься від цього узагальненого припущення. Оскільки картографування перфузії мозку може легко і регулярно виконуватися за допомогою методів динамічної контрастної комп'ютерної томографії, програмне забезпечення папоPlan® в даний час модифікується, щоб включити цей метод в корекцію моделювання на основі вокселів. Більша кількість листів наночастинок

дозволяє знизити енергію AMF, що полегшує регулювання сили поля під час сеансів терапії. Однак занадто великі обсяги можуть сприяти утворенню просторих некротичних реакцій з набряками після лікування, як це спостерігається у випадку 13 (Tabela 2). Щоб розв'язати цю проблему, можна опрацювати більш концентровані розчини SPION. Одна з новаторських можливостей виявлення і спостереження запальних реакцій після лікування та імунологічного мікросередовища пухлини (TME) є візуалізація PET з подвійним показником із використанням ^{18}F -FET і ^{18}F -DPA-714 (мікрогліальний транслокатор протеїновий ліганд (TSPO)). Для пацієнта 8 ця візуалізація була виконана через шість місяців після термотерапії (Рисунок 5). Сигналізація TSPO виразно перевищувала сигнал FET, що може свідчити про активацію пов'язаних з гліомою мієлоїдних клітин за межами пухлини, визначених через FET-PET. Комбінація цих біомаркерів візуалізації підтримує характеристику TME, як обговорювалося в попередній роботі [37]. Що стосується термотерапії, то візуалізація TSPO показує перифокальні імунні відповіді, які явно перевищують обсяг твердої пухлини. Тому TSPO PET може сприяти більш широкій класифікації рецидивів, яка допоможе клініцисту ідеально відрегулювати налаштування термотерапії [57].

Рисунок 5. Пацієнтка 8, шість місяців після завершення термотерапії. Комбінація КТ-зображень після контрастного введення (А), ^{18}F -FET- (В) і ^{18}F -DPA-714-PET (С). Привертає увагу зростаючий обсяг контрастного підсилення, відповідно позитивність FET і позитивність DPA; ця остання стосується інфільтрації мієлоїдних клітин в мікросередовищі пухлини.

В даний час ми припускаємо, що FGR і термотерапія порожнин тіла є хорошим альтернативним варіантом лікування для пацієнтів з рецидивуючою і резектованою HGG в ділянках з помірним набряком поза центрами мови. Зокрема, це стосується хворих на HGG при першому рецидиві з неметильованим промотором MGMT і прогресуванні пухлини під час лікування алкілюючими засобами, а також хворих з HGG з другим чи пізнішим рецидивом. Наші результати, однак, засновані на ретроспективному огляді неоднорідної серії рецидивуючих HGG. Необхідні наступні дослідження для уточнення декількох технічних аспектів, таких як обсяг використовуваного SPION або розрахунок і спостереження температури терапії. Нещодавно був створений реєстр пацієнтів з перспективною метою збору даних про лікування.

5. Висновки

FGR у поєднанні з термотерапією порожнин тіла є цікавим методом лікування пацієнтів зі злоякісною гліомою. Крім циторедуктивної терапії, неаблативна гіпертермія може викликати запальну реакцію, а часте виникнення набряку головного мозку вимагає доопрацювання протоколу лікування.

Внески авторів: Концептуалізація, M.S., M.M., J.W., O.G.; Методологія, M.S. і M.M.; Програмне забезпечення, M.S. і M.M.; Оцінка, S.S., J.W., O.G., W.S. і B.Z.; Формальний аналіз, M.S., M.M., B.Z. і O.G.; Дослідження, M.S. і J.W.; Матеріали, M.S., A.-K.B. і J.W.; Кураторство даних, M.S., A.-K.B. і B.Z.; Захист даних, M.S., A.-K.B. і B.Z.K.B. і B.Z.; Написання-Підготовка початкового проекту, M.S. і M.M.; Написання-Коректура та редагування, M.S., M.M., S.S., M.H., B.B., N.W., J.W., W.S. і O.G.; Візуалізація, M.S. і M.M.; Нагляд, W.S.; Управління проектом, M.S., J.W. і W.S. Усі автори прочитали і прийняли опубліковану версію рукопису.

Фінансування: Це дослідження не отримало жодного зовнішнього фінансування.

Декларація Institutional Review Board: Дослідження проводилося відповідно до принципів Гельсінської декларації та затверджено Institutional Review Board (або Комітетом з етики) Університету Мюнстера, Німеччина (2020-531-f-S та дата затвердження: 18 серпня 2020 року).

Декларація про свідому згоду: Від усіх учасників дослідження була отримана інформована згода. **Декларація про доступність даних:** Усі дані, створені або проаналізовані під час цього дослідження, включені до цієї опублікованої статті.

Конфлікт інтересів: Walter Stummer звітує про лекційну діяльність для компаній Medac (Ведел, Німеччина), Carl Zeiss Meditech (Оберкохен, Німеччина) і MagForce AG (Берлін, Німеччина). Oliver Grauer отримав фінансову підтримку від MagForce AG (Берлін, Німеччина) за участь у симпозиумах. Michael Schwake і Stephanie Schirpmann звітують про консультативну діяльність для MagForce AG (Берлін, Німеччина). Всі інші автори не мають особистого, фінансового або інституційного інтересу у жодних ліках, матеріалах або пристроях, описаних у цій статті.