

УДК 616.831-006.484:615.849.1

## СОВРЕМЕННЫЙ ПОДХОД К ХИМИОЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ГЛИОМ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Чойнзонов Е.Л., Грибова О.В., Старцева Ж.А., Рябова А.И., Новиков В.А., Мусабаева Л.И., Полежаева И.С.

НИИ онкологии СО РАМН, г. Томск

### РЕЗЮМЕ

Злокачественные глиомы (G III–IV по классификации Всемирной организации здравоохранения) составляют более 50% всех первичных опухолей головного мозга. Несмотря на достаточно агрессивную лечебную тактику, средняя продолжительность жизни больных этой патологией составляет 14 мес.

Лучевая терапия является неотъемлемой частью комбинированного лечения, но зачастую не оказывает летального эффекта на резистентные опухолевые клетки. В связи с этим в последние десятилетия активно ведутся поиск и разработка новых подходов к лечению злокачественных глиом, среди них химиотерапевтические препараты, различные биологические модификаторы, в том числе локальная гипертермия (ЛГ). Экспериментальные данные показали, что действие высоких температур оказывает как прямое повреждающее действие на опухолевые клетки, так и сенсibiliзирующий эффект. Значимые преимущества достигнуты при включении ЛГ в программы комплексного лечения злокачественных новообразований различных локализаций. Однако данные по лечению больных первичными и рецидивными глиомами G III–IV с применением локальной гипертермии малочисленны.

В статье приводится обзор научных публикаций для ознакомления с существующими методами лечения злокачественных глиом головного мозга.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** злокачественные глиомы головного мозга, комбинированное лечение, химиолучевая терапия, локальная гипертермия.

Злокачественные глиомы (G III–IV по классификации Всемирной организации здравоохранения) составляют более 50% всех первичных опухолей головного мозга. Статистический анализ показывает, что заболеваемость злокачественными глиомами составляет 5–8 случаев на 100 000 населения [1]. Несмотря на улучшение диагностики, летальность больных интракраниальными опухолями остается высокой, а результаты лечения неудовлетворительными. Средняя продолжительность жизни пациентов с глиобластомой, наиболее злокачественной глиомой, при применении современного стандарта медицинской помощи составляет 14 мес после постановки диагноза, несмотря на агрессивное хирургическое вмешательство, лучевое лечение и химиотерапию [2–4].

Тотальное и субтотальное удаление опухоли мозга является прогностически важным фактором и увеличивает показатели выживаемости пациентов при про-

ведении дальнейшей адьювантной лучевой терапии и химиотерапии [5]. Применение микрохирургической техники, современных методов интраоперационной визуализации опухоли позволяет увеличить степень резекции контрастируемой опухоли до 100% в функционально незначимых областях головного мозга [6]. Вместе с тем, более агрессивная хирургическая тактика при удалении опухоли также повышает риск неврологических нарушений, которые, в свою очередь, приводят к ухудшению качества жизни и последующему снижению общей выживаемости [7, 8]. Целью операции в нейроонкологии является достижение максимального удаления опухоли с наименьшим возможным послеоперационным неврологическим дефицитом. Однако даже радикальное оперативное вмешательство не позволяет вылечить пациента вследствие инфильтративного роста опухоли за пределы контрастируемой части и наличия клеток опухоли в зоне перифокального отека. Выживаемость пациентов при проведении только хирургического лечения не превышает 6 мес [9, 10].

✉ Грибова Ольга Вячеславовна, тел.: 8 (3822) 42-00-62, 8-952-804-2560; e-mail: gribova79@mail.ru

Лучевая терапия (ЛТ) является необходимым этапом в комплексном лечении злокачественных глиом. Более 30 лет стандартом лечения впервые выявленных злокачественных опухолей головного мозга была послеоперационная лучевая терапия. Однако глиомы 3–4-й степени злокачественности обладают низкой радиочувствительностью, и послеоперационная лучевая терапия не всегда позволяет добиться летального повреждения клеток, формирующих остаток опухоли [11]. Анализ рандомизированных исследований, в которых адьювантная лучевая терапия сравнивалась с хирургическим лечением в изолированном варианте, показал, что послеоперационная дистанционная гамма-терапия по стандартной методике (разовая очаговая доза 1,8–2,0 Гр, суммарная до 56–60 Гр) статистически значительно повышает выживаемость. Тем не менее преимущество в выживаемости было очень небольшим, а общая выживаемость оставалась крайне низкой – длительная продолжительность жизни отмечена лишь в единичных случаях. Медиана выживаемости больных после адьювантной лучевой терапии составляла в среднем 6–10 мес [12, 13].

Попытки улучшить результаты лучевого лечения путем увеличения суммарной дозы облучения и применения нестандартных методик фракционирования не показали статистически значимых различий в выживаемости между группами, получавшими 72 Гр (60 фракций по 1,2 Гр 2 раза в день) и 60 Гр (30 фракций по 2 Гр 1 раз в день), а увеличение суммарной очаговой дозы с 70 до 90 Гр привело к снижению как одногодичной, так и двухгодичной выживаемости [14]. Таким образом, стандартным подходом в лучевой терапии злокачественных глиом является подведение 60 Гр по 2 Гр за фракцию, 5 дней в неделю, курс – 6 нед [15, 16].

Описаны попытки преодолеть радиорезистентность опухолевых клеток с помощью радиосенсибилизаторов (мизонидазол, метронидазол, бромдеоксиуридин), однако исследования не показали ожидаемого эффекта: безрецидивная и общая выживаемость статистически значительно не увеличились, в то время как отмечен высокий миелосупрессивный эффект бромдеоксиуридина [17].

В числе химиопрепаратов, которые продемонстрировали эффективность в отношении злокачественных глиом, были производные нитрозомочевины BCNU (кармустин) и CCNU (ломустин). Они быстро стали основой химиотерапии глиом, но их широкое применение было ограничено такими относительно серьезными побочными эффектами, как миелосупрессия и (в случае BCNU) – легочный фиброз. Метаанализ

результатов 16 рандомизированных исследований (3000 больных) за 15-летний период показал возможность увеличения выживаемости на 10,1% в течение первого года и на 8,6% к концу второго года при использовании адьювантной химиотерапии после курса лучевого воздействия, производные нитрозомочевины были применены в 15 из 16 исследований. Химиотерапия считалась альтернативным вариантом, часто зарезервированным для лечения прогрессирования заболевания [18, 19].

В последнее десятилетие в комплексном лечении глиом активно используется темодал (темозоломид), который был синтезирован в 1984 г. в Великобритании группой ученых, возглавляемых М. Stevens [20]. В 2004 г. в исследовании III фазы, проведенном Европейской организацией по изучению и лечению рака (EORTC) и Национальным институтом рака Канады (NCIC), получены результаты, указывающие на увеличение медианы выживаемости и двухлетней выживаемости у больных глиобластомой, которые одновременно принимали темозоломид (75 мг/м<sup>2</sup> в сутки внутрь с 1-го по 42-й дни в период проведения ЛТ), а затем адьювантно принимали темозоломид. Медиана выживаемости больных составила 12,1 мес в группе с ЛТ и 14,6 мес в группе комбинированного лечения с включением темозоломида. Общая двухлетняя выживаемость у больных, получавших темозоломид, составила 27,2%, а пятилетняя – 9,8%. В группе ЛТ двухлетняя выживаемость составила 10,9%, а пятилетняя – 1,9%. Комбинированная химиолучевая терапия с темодалом в режиме 75 мг/м<sup>2</sup> в сутки в 2 раза снизила риск прогрессирования болезни по сравнению с монотерапией этим препаратом. Преимущество химиолучевой терапии отмечено во всех прогностических клинических подгруппах [9, 21, 22].

Кроме введения химиопрепарата «Темодал», протокол лечения злокачественных глиом за последние десятилетия в целом не изменился [23]. Поскольку темодал хорошо переносится и способствует увеличению выживаемости, в настоящее время он является стандартом химиотерапии глиом высокой степени злокачественности астроцитарного происхождения [24].

Несмотря на некоторое улучшение результатов лечения больных глиобластомой, показатели выживаемости остаются скромными. Особенностью течения злокачественных глиом является высокий уровень рецидивирования. Даже при агрессивном лечении, включающем оперативное удаление опухоли и химиолучевую терапию, у 60–90% больных возникают локальные рецидивы (часто в пределах 2 см от первичной опухоли).

Стандартного подхода к лечению больных с рецидивами злокачественных глиом не существует. Основными методами лечения являются повторное оперативное вмешательство, системная химиотерапия, повторное облучение и симптоматическое лечение [25]. Показания к хирургическому лечению обсуждаются мультидисциплинарно. Возможно применение повторной лучевой терапии, если с момента проведения предыдущего курса ЛТ прошло не менее 18 мес. При небольших локальных рецидивах могут рассматриваться радиохирургические методы, доступность которых в нашей стране ограничена. В качестве химиотерапии у больных с рецидивами анапластических астроцитарных и олигодендроглиальных опухолей Grade III показано назначение темозоломида, для которого доказана высокая непосредственная эффективность при рецидивах злокачественных глиом. Производные нитрозомочевины могут также применяться, если они раньше не использовались. Прогноз рецидивирующих злокачественных глиом является неблагоприятным. Ответ на терапию составляет от 5 до 20% в различных исследованиях, общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования заболевания – 7,5 и 2,5 мес соответственно. В настоящее время проводятся рандомизированные исследования по изучению комбинированных режимов лекарственного лечения с включением темодала и таргетных препаратов (бевацизумаба, талампанела, силенгитида, ингибиторов EGFR и др.) [9, 26, 27]. Однако результаты первых клинических исследований таргетных средств для лечения глиобластом показали низкую частоту терапевтического ответа и отсутствие существенного увеличения показателей выживаемости пациентов. Низкая эффективность могла быть обусловлена недостаточно высокими концентрациями препаратов в опухолевой ткани, слишком высокими темпами метаболической инактивации препаратов на фоне противосудорожной терапии, но главным образом – генетической гетерогенностью глиобластом [28].

Неудовлетворительные результаты применения стандартов лечения злокачественных глиом определяют большое количество экспериментальных исследований в этой области. Одним из путей повышения выживаемости пациентов является преодоление радиорезистентности глиом высокой степени злокачественности, обусловленной послерадиационным восстановлением ДНК опухолевых клеток, устойчивостью к облучению клеток, находящихся в интерфазном состоянии, и гипоксической средой опухоли.

С целью улучшения результатов лечения, без усиления ранней и поздней токсичности, используются различные схемы нестандартного фракционирования,

химиотерапевтические препараты и другие радиомодифицирующие агенты [29, 30]. Одним из наиболее распространенных радиомодификаторов является локальная гипертермия – нагрев зоны опухоли в определенном температурно-экспозиционном режиме. В ряде проведенных исследований было доказано прямое повреждающее действие высоких температур 41–43 °С на опухолевые клетки [31].

Сенсибилизирующее действие гипертермии выражается в усилении цитостатического эффекта лучевой и химиотерапии. Гипертермия вызывает истощение запасов аденозинтрифосфата и энергопотенциала клетки, в результате чего нарушаются процессы восстановления ДНК после воздействия ионизирующего излучения. Под действием гипертермии увеличивается как собственная химическая активность химиопрепаратов, так и степень их проникновения в клетки ввиду активации мембранного транспорта. Кроме того, эффект гипертермии гораздо выше в гипоксических тканях, в которых лучевая и химиотерапия менее эффективны. Все эти параметры позволяют достичь значительного терапевтического выигрыша без увеличения лучевой нагрузки на окружающие здоровые ткани.

Адьювантный эффект гипертермии в сочетании с химиотерапией и лучевой терапией хорошо изучен в клинических исследованиях. Значимые преимущества при включении локальной гипертермии в программу комплексного лечения получены при опухолях головы и шеи, меланоме, саркомах, глиобластомах, раке прямой кишки, мочевого пузыря, поджелудочной железы, легкого, предстательной железы, молочной железы, пищевода, а также раке шейки матки [32–43].

Проведенные исследования показали, что злокачественные глиомы чувствительны к цитотоксическому влиянию тепла, причем это влияние усиливается в сочетании с химиопрепаратами CCNU и BCNU. Поэтому совместное применение гипертермии и лучевой терапии для более эффективного лечения злокачественной опухоли глиобластомы является биологически обоснованным [44].

Таким образом, анализ отечественной и зарубежной литературы показал перспективность применения локальной гипертермии в сочетании с такими химиопрепаратами, как CCNU и темодал в лечении больных глиомами 3–4-й степени злокачественности.

В настоящее время исследования по использованию локальной гипертермии в лечении злокачественных глиом головного мозга проводятся в медицинском центре доктора Гёртера в Кельне (Германия). Получены обнадеживающие результаты. Так, из 26

пациентов, которым проводилась локальная гипертермия на головной мозг, у 12 (46%) зафиксирован эффект полной регрессии опухоли в течение от 6 мес до нескольких лет, у 6 пациентов (23%) – эффект частичной регрессии [45].

В ФГБУ «НИИ онкологии» СО РАМН (г. Томск) в рамках протокола совместных исследований «Локальная гипертермия на аппарате Celsius TCS в комплексном лечении больных злокачественными глиомами головного мозга G III–IV» начались исследования эффективности локальной гипертермии в лечении больных злокачественными глиомами головного мозга.

Злокачественные глиомы представляют собой класс инфильтративных, агрессивных опухолей, достаточно резистентных к проводимой терапии. Стандартным методом лечения можно считать комбинацию хирургического удаления опухоли и лучевой терапии, обладающую, однако, сравнительно низкой эффективностью. Использование химиотерапии было встречено со скептицизмом из-за ее ограниченной эффективности и значительных побочных эффектов, продемонстрированных в клинических исследованиях. Тем не менее, исходя из результатов рандомизированных испытаний новых препаратов, было высказано предположение, что дальнейшее изучение роли химиотерапии является оправданным. Темозоламид и CCNU, как правило, неплохо переносятся из-за их ограниченной системной токсичности. Эти препараты нашли свое место в мультимодальных схемах лечения глиом высокой степени злокачественности. Современные стратегии лечения должны включать в себя широкий спектр биологических модификаторов, среди которых определенное место занимает локальная гипертермия, используемая в качестве радиосенсибилизатора. Немногочисленные имеющиеся данные показывают высокую эффективность схем комбинированного лечения злокачественных глиом, включающих локальную гипертермию, и перспективность дальнейшего изучения возможностей этого метода.

#### Литература

1. Блиссеева А.В. Злокачественные новообразования в России в 2009 г. (заболеваемость и смертность). М., 2010. 17 с.
2. Мартынов Б.В. Метод стереотаксической криодеструкции в лечении больных с глиомами головного мозга // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. 2011. Т. 75. С. 17–24.
3. Свистов Д.В., Мартынов Б.В., Холявин А.И. и др. Хирургическая резекция в сочетании со стереотаксической криодеструкцией у больных с супратенториальными глиомами в функционально значимых областях мозга: возможность применения комбинированного хирургического лечения и его результаты // Вестн. хирургии им. И.И. Грекова. 2012. Т. 171, № 4. С. 11–16.

4. Van Meir E.G., Hadjipanayis C.G., Norden A.D. et al. Exciting new advances in neuro-oncology: the avenue to a cure for malignant glioma // CA Cancer J. Clin. 2010. V. 60. P. 166–193.
5. Diez Valle R., Tejada Solis S., Idoate Gastearena M.A. et al. Surgery guided by 5-aminolevulinic fluorescence in glioblastoma: volumetric analysis of extent of resection in single-center experience // J. Neurooncol. 2011. V. 102. P. 105–113.
6. Eypoglu I.Y., Hore N., Savaskan N.E. et al. Improving the extent of malignant glioma resection by dual intraoperative visualization approach [Electronic resource] // PLOS ONE. 2012. V. 7(9). URL: <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0044885>
7. Олюшин В.Е. Глиальные опухоли головного мозга: краткий обзор литературы и протокол лечения больных // Нейрохирургия. 2005. № 4. С. 41–47.
8. McGirt M.J., Mukherjee D., Chaichana K.L. et al. Association of surgically acquired motor and language deficits on overall survival after resection of glioblastoma multiforme // Neurosurgery. 2009. V. 65. P. 463–469.
9. Насхлеташвили Д.Р., Бекяшев А.Х., Карахан В.Б. и др. Роль темозоломида в лечении глиобластом головного мозга // Опухоли головы и шеи. 2011. № 2. С. 34–35.
10. Ростовцев Д.М., Олюшин В.Е., Папаян Г.В. и др. Фотодиагностика и фотодинамическая терапия в хирургии церебральных глиом. Опыт применения // Рос. нейрохирург. журн. им. проф. А.Л. Поленова. 2012. Т. 4, № 4. С. 33–37.
11. Bouchard P. Results of biopsy high-grade gliomas after high-dose radiotherapy // Am. J. Clin. Oncol. 2000. V. 22 (1). P. 22–33.
12. Смолин А.В. Комбинированная химиолучевая терапия при мультиформных глиобластомах ГБКГ им. Бурденко // Современные проблемы нейроонкологии: сборник трудов. М.: Изд-во РОНЦ РАМН, 2007. С. 25–31.
13. Laperriere N., Zuraw L., Cairncross G. Radiotherapy for newly diagnosed malignant glioma in adults: a systematic review // Radiother. Oncol. 2002. V. 64. P. 259–273.
14. Chan J.L., Lee S.W., Fraas B.A. et al. Survival and failure patterns of high-grade gliomas after three-dimensional conformal radiotherapy // J. Clin. Oncol. 2002. V. 20. P. 1635–1642.
15. Dhermain F. Radiotherapy of high-grade gliomas: current standards and new concepts, innovations in imaging and radiotherapy, and new therapeutic approaches // Chin. J. Cancer. 2014. V. 33(1). P. 16–24.
16. Nieder C., Mehta M.P. Advances in translational research provide a rationale for clinical re-evaluation of high-dose radiotherapy for glioblastoma // Med. Hypotheses. 2011. V. 76 (3). P. 410–413.
17. Бенцион Д.Л. Совершенствование методов адьювантной терапии пациентов с мультиформной глиобластомой: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Уфа, 2011. 25 с.
18. Stewart L.A. Chemotherapy in adult high-grade glioma: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 12 randomized trials // Lancet. 2002. V. 359. P. 1011–1018.
19. Thomas R.P., Recht L., Nagpal S. Advances in the management of glioblastoma: the role of temozolomide and MGMT testing // Clin. Pharmacol. 2013. V. 5. P. 1–9.
20. Stevens M.F., Hickman J.A., Stone R. et al. Antitumor imidazotetrazines. 1. Synthesis and chemistry of 8-carbamoyl-3-(2-chloroethyl) imidazo[5,1-d]-1,2,3,5-tetrazin-4(3H)-one, a novel broad-spectrum antitumor agent // J. Med. Chem. 1984. V. 27 (2). P. 196–201.
21. Осинев И.К., Мусабаева Л.И., Нечитайло М.Н., Чойнзо-

- нов Е.Л. Химиолучевое лечение злокачественных глиом головного мозга с применением препарата темодал // Сиб. онкол. журн. 2009. № 6. С. 5–11.
22. *Stupp R., Hegi M.E., Mason W.P. et al.* Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial // *Lancet Oncol.* 2009. V. 10. P. 459–466.
  23. *Purow B., Schiff D.* Advances in the genetics of glioblastoma: are we reaching critical mass? // *Nat. Rev. Neurol.* 2009. V. 5 (8). P. 419–426.
  24. *Villano J.L., Seery T.E., Bressler L.R.* Temozolomide in malignant gliomas: current use and future targets // *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2009. V. 64 (4). P. 647–655.
  25. *Niyazi M., Siefert A., Schwarz S.B. et al.* Therapeutic options for recurrent malignant glioma // *Radiother. Oncol.* 2011. V. 98 (1). P. 1–14.
  26. *Cecchi M., Vaiani M., Ceroti M. et al.* A retrospective observational analysis to evaluate the off-label use of bevacizumab alone or with irinotecan in recurrent glioblastoma // *Int. J. Clin. Pharm.* 2013. V. 35(3). P. 483–487.
  27. *Lai A., Tran A., Nghiemphu P.L. et al.* Phase II study of bevacizumab plus temozolomide during and after radiation therapy for patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme // *J. Clin. Oncol.* 2011. V. 29 (2). P. 142–148.
  28. *Thon N., Kreth S., Kreth F.* Personalized treatment strategies in glioblastoma: MGMT promoter methylation status // *Onco. Targets Ther.* 2013. V. 6. P. 1363–1372.
  29. Дарьялова С.Л., Бойко А.В., Черниченко А.В. Расширение показаний к радикальному лечению больных с запущенными опухолями за счет использования противоопухолевых препаратов в качестве модификаторов при лучевой терапии // Тез. докл. Пленума правления Всерос. науч. мед. общества онкологов. Ростов н/Д, 1999. С. 196–198.
  30. *Jeremic B., Shibamoto Y., Stanislavlievic B. et al.* Radiation therapy alone or with concurrent low-dose daily either cisplatin or carboplatin in locally advanced unresectable squamous cell carcinoma of the head and neck: a prospective randomized trial // *Radiotherapy and Oncology.* 1997. V. 43. P. 29–37.
  31. Ярмоненко С.П., Вайнсон А.А. Радиобиология человека и животных. М.: Наука, 2004. 549 с.
  32. *Colombo R., Da Pozzo L.F., Salonia A. et al.* Multicentric study comparing intravesical chemotherapy alone and with local microwave hyperthermia for prophylaxis of recurrence of superficial transitional cell carcinoma // *J. Clin. Oncol.* 2003. V. 21. P. 4270–4276.
  33. *Overgaard J., González D.G., Hulshof M.C. et al.* Hyperthermia as an adjuvant to radiation therapy of recurrent or metastatic malignant melanoma. A multicentre randomized trial by the European Society for Hyperthermic Oncology // *Int. J. Hyperthermia.* 1996. V. 12. P. 3–20.
  34. *Palazzi M., Maluta S., Dall'Oglio S., Romano M.* The role of hyperthermia in the battle against cancer // *Tumori.* 2010. V. 96 (6). P. 902–910.
  35. *Harima Y., Nagata K., Harima K. et al.* A randomized clinical trial of radiation therapy versus thermoradiotherapy in stage IIIb cervical carcinoma // *Int. J. Hyperthermia.* 2001. V. 17. P. 97–105.
  36. *Sneed P.K., Stauffer P.R., McDermott W. et al.* Survival benefit of hyperthermia in a prospective randomized trial of brachytherapy boost ± hyperthermia for glioblastoma multiforme // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1998. V. 40. P. 287–295.
  37. *Issels R.D., Lindner L.H., Verweij J. et al.* Neo-adjuvant chemotherapy alone or with regional hyperthermia for localized high-risk soft-tissue sarcoma: a randomized phase 3 multicentre study // *Lancet Oncol.* 2010. V. 11 (6). P. 561–570.
  38. *Maluta S., Dall'oglio S., Nadalini L.* Treatment for intermediate and high-risk prostate cancer: controversial issues and the role of hyperthermia // *Int. J. Hyperthermia.* 2010. V. 26 (8). P. 765–774.
  39. *Strotsky A.V., Fradkin S.Z., Zhavrid E.A. et al.* Combined therapy of bladder cancer with the use of hyperthermia // *Strahlenther Onkol.* 1991. V. 167. P. 346.
  40. *Maluta S., Romano M., Dall'oglio S. et al.* Regional hyperthermia added to intensified preoperative chemo-radiation in locally advanced adenocarcinoma of middle and lower rectum // *Int. J. Hyperthermia.* 2010. V. 26 (2). P. 108–117.
  41. *Maluta S., Schaffer M., Pioli F. et al.* Regional hyperthermia combined with chemoradiotherapy in primary or recurrent locally advanced pancreatic cancer: an open-label comparative cohort trial // *Strahlenther Onkol.* 2011. V. 187 (10). P. 619–625.
  42. *Wang J., Li D., Chen N.* Intracavitary microwave hyperthermia combined with external irradiation in the treatment of esophageal cancer // *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi.* 1996. V. 18. P. 51–54.
  43. *Egawa S., Tsukiyama I., Watanabe S. et al.* A randomized clinical trial of hyperthermia and radiation versus radiation alone for superficially located cancers // *J. Jpn. Soc. Ther. Radiol. Oncol.* 1989. V. 1. P. 135–140.
  44. *Dahl O., Mella O.* Enhanced effect of combined hyperthermia and chemotherapy (bleomycin, BCNU) in a neurogenic rat tumour (BT4A) *in vivo* // *Anticancer. Res.* 1982. V. 2. P. 359–364.
  45. *Gorter R.* Patienten mit Glioblastoma multiforme Grad IV, die im MCC von 01/2003 bis 02/2010 mit lokaler Hyperthermie (Celsius 42+) und Dendritischen Zellen behandelt wurden // IV Hyperthermie Symposium. Abstracts. 2013. P. 12–14.

Поступила в редакцию 11.02.2014 г.

Утверждена к печати 07.05.2014 г.

**Чойнзон Евгений Лхамациренович** – д-р мед. наук, профессор, академик РАН, зав. отделением опухолей головы и шеи, директор НИИ онкологии СО РАМН (г. Томск).

**Грибова Ольга Вячеславовна** (✉) – канд. мед. наук, ст. науч. сотрудник отделения радиологии НИИ онкологии СО РАМН (г. Томск).

**Старцева Жанна Александровна** – д-р мед. наук, зав. отделением радиологии НИИ онкологии СО РАМН (г. Томск).

**Рябова Анастасия Игоревна** – мл. науч. сотрудник отделения опухолей головы и шеи НИИ онкологии СО РАМН (г. Томск).

**Новиков Валерий Александрович** – д-р мед. наук, вед. науч. сотрудник отделения опухолей головы и шеи НИИ онкологии СО РАМН (г. Томск).

**Мусабаева Людмила Ивановна** – д-р мед. наук, гл. науч. сотрудник отделения радиологии НИИ онкологии СО РАМН (г. Томск).

**Полежаева Ирина Сергеевна** – ординатор отделения радиологии НИИ онкологии СО РАМН (г. Томск).

## CURRENT APPROACHES TO CHEMORADIOTHERAPY FOR MALIGNANT GLIOMAS

Choinzonov Ye.L., Gribova O.V., Startseva Zh.A., Ryabova A.I., Novikov V.A., Musabayeva L.I., Polezhayeva I.S.

*Cancer Research Institute, Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, Tomsk, Russian Federation*

## ABSTRACT

High-grade malignant gliomas (WHO grade G III–IV) account for more than 50% of all primary brain tumors. Despite aggressive treatment, survival rates are still very low with a median reported survival of no more than 1.5 years.

Radiation therapy is an integral part of the combined treatment, but often does not influence lethally on resistant tumor cells. Thereby, in recent decades there has been an active search for novel approaches to the treatment of malignant gliomas (chemotherapeutic drugs, biological modifiers, local hyperthermia). Experimental data showed that the effect of high temperatures has both a direct damaging effect on tumor cells and a sensitizing effect. Significant advantages are achieved when the complex treatment of different malignant tumors includes local hyperthermia. However data on the treatment of patients with primary and recurrent gliomas G III–IV using local hyperthermia are scarce.

The literature review is given in the article provides an overview of the existing treatment methods for brain tumors.

**KEY WORDS:** malignant gliomas, combined modality treatment, chemotherapy, local hyperthermia.

*Bulletin of Siberian Medicine, 2014, vol. 13, no. 3, pp. 119–125*

## References

- Bliseeva A.V. *Cancer in Russia 2009 (morbidity and mortality)*. Moscow, 2010, p. 17 (in Russian).
- Svistov D.V., Martynov B.V., Holjavin A.I. et al. Surgical resection combined with stereotactic cryodestruction in patients with supratentorial gliomas in functionally important regions of the brain: the ability of the combined surgical treatment and its results. *Journal of Surgery of I.I. Grekov*, 2012, vol. 171, no. 4, pp. 11–16 (in Russian).
- Van Meir E.G., Hadjipanayis C.G., Norden A.D. et al. Exciting new advances in neuro-oncology: the avenue to a cure for malignant glioma. *CA Cancer J. Clin.*, 2010, vol. 60, pp. 166–193.
- Martynov B.V. Method of stereotactic cryodestruction in the treatment of patients with cerebral gliomas. *Journal of neurosurgery of N.N. Burdenko*, 2011, vol. 75, pp. 17–24 (in Russian).
- Diez Valle R., Tejada Solis S., Idoate Gastarena M.A. et al. Surgery guided by 5-aminolevulinic fluorescence in glioblastoma: volumetric analysis of extent of resection in single-center experience. *J. Neurooncol.*, 2011, vol. 102, pp. 105–113.
- Eyüpoğlu I.Y., Hore N., Savaskan N.E. et al. Improving the extent of malignant glioma resection by dual intraoperative visualization approach. *PLOS ONE.*, 2012, vol. 7 (9). URL: <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0044885>
- Olyushin V.E. Gliomas: brief literature review and treatment protocol. *Neurosurgery*, 2005, no. 4, pp. 41–47 (in Russian).
- McGirt M.J., Mukherjee D., Chaichana K.L. et al. Association of surgically acquired motor and language deficits on overall survival after resection of glioblastoma multiforme. *Neurosurgery*, 2009, vol. 65, pp. 463–469.
- Naschletashvili D.R., Bekyashev A.Kh., Karakhan V.B. et al. Role of temozolomide in treatment of malignant glioblastomas. *Head and neck tumors*, 2011, no. 2, pp. 34–35 (in Russian).
- Rostovcev D.M., Oljushin V.E., Papajan G.V. et al. Fotodiagnosis and photodynamic therapy of cerebral gliomas in surgery. Experience of using. *Russian neurosurgical journal of prof. A.L. Polenov*, 2012, vol. 4, no. 4, pp. 33–37 (in Russian).
- Bouchard P. Results of biopsy high-grade gliomas after high-dose radiotherapy. *Am. J. Clin. Oncol.*, 2000, vol. 22 (1), pp. 22–33.
- Smolin A.V. *Concurrent chemoradiation therapy for glioblastoma multiforme. Current problems of neurooncology. Collected papers*. Moscow, N.N. Blokhin RCRC RAMS press, 2007, pp. 25–31 (in Russian).
- Laperriere N., Zuraw L., Cairncross G. Radiotherapy for newly diagnosed malignant glioma in adults: a systematic review. *Radiother. Oncol.*, 2002, vol. 64, pp. 259–273.
- Chan J.L., Lee S.W., Fraas B.A. et al. Survival and failure patterns of high-grade gliomas after three-dimensional conformal radiotherapy. *J. Clin. Oncol.*, 2002, vol. 20, pp. 1635–1642.
- Dhermain F. Radiotherapy of high-grade gliomas: current standards and new concepts, innovations in imaging and radiotherapy, and new therapeutic approaches. *Chin. J. Cancer.*, 2014, vol. 33 (1), pp. 16–24.
- Nieder C., Mehta M.P. Advances in translational research provide a rationale for clinical re-evaluation of high-dose radiotherapy for glioblastoma. *Med. Hypotheses*, 2011, vol. 76 (3), pp. 410–413.

17. Bentsion D.L. *Improvement of methods of adjuvant chemotherapy for patients with glioblastoma multiforme*. Author. dis. cand. med. sci. Ufa, 2011. 25 p. (in Russian).
18. Stewart L.A. Chemotherapy in adult high-grade glioma: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 12 randomized trials. *Lancet*, 2002, vol. 359, pp. 1011–1018.
19. Thomas R.P., Recht L., Nagpal S. Advances in the management of glioblastoma: the role of temozolomide and MGMT testing. *Clin. Pharmacol.*, 2013, vol. 5, pp. 1–9.
20. Stevens M.F., Hickman J.A., Stone R. et al. Antitumor imidazotetrazines. 1. Synthesis and chemistry of 8-carbamoyl-3-(2-chloroethyl) imidazo[5,1-d]-1,2,3,5-tetrazin-4(3H)-one, a novel broad-spectrum antitumor agent. *J. Med. Chem.*, 1984, vol. 27 (2), pp. 196–201.
21. Osinov I.K., Musabaeva L.I., Nechitailo M.N., Choinzonov E.L. Concurrent chemoradiation with temadol for malignant gliomas. *Siberian Journal of Oncology*, 2009, no. 6, pp. 5–11 (in Russian).
22. Stupp R., Hegi M.E., Mason W.P. et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol.*, 2009, vol. 10, pp. 459–466.
23. Purow B., Schiff D. Advances in the genetics of glioblastoma: are we reaching critical mass? *Nat. Rev. Neurol.*, 2009, vol. 5 (8), pp. 419–426.
24. Villano J.L., Seery T.E., Bressler L.R. Temozolomide in malignant gliomas: current use and future targets. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 2009, vol. 64 (4), pp. 647–655.
25. Niyazi M., Siefert A., Schwarz S.B. et al. Therapeutic options for recurrent malignant glioma. *Radiother Oncol.*, 2011, vol. 98 (1), pp. 1–14.
26. Cecchi M., Vaiani M., Ceroti M. et al. A retrospective observational analysis to evaluate the off-label use of bevacizumab alone or with irinotecan in recurrent glioblastoma. *Int. J. Clin. Pharm.*, 2013, vol. 35 (3), pp. 483–487.
27. Lai A., Tran A., Nghiemphu P.L. et al. Phase II study of bevacizumab plus temozolomide during and after radiation therapy for patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme. *J. Clin. Oncol.*, 2011, vol. 29 (2), pp. 142–148.
28. Thon N., Kreth S., Kreth F. Personalized treatment strategies in glioblastoma: MGMT promoter methylation status. *Oncotargets Ther.*, 2013, vol. 6, pp. 1363–1372.
29. Daryalova S.L., Boiko A.V., Chernichenko A.V. Extension of indications to radical treatment of patients with advanced cancer due to the use of anticancer drugs as modifiers of radiation therapy. *Abstracts of the Plenum of the Board of the All-Russian Scientific Medical Society of Oncologists*. Rostov-on-Don, 1999, pp. 196–198 (in Russian).
30. Jeremic B., Shibamoto Y., Stanislavlievic B. et al. Radiation therapy alone or with concurrent low-dose daily either cisplatin or carboplatin in locally advanced unresectable squamous cell carcinoma of the head and neck: a prospective randomized trial. *Radiotherapy and Oncology*, 1997, vol. 43, pp. 29–37.
31. Yarmonenko S.P., Vainson A.A. *Radiobiology of humans and animals*. Moscow, Science Publ., 2004. 549 p. (in Russian).
32. Colombo R., Da Pozzo L.F., Salonia A. et al. Multicentric study comparing intravesical chemotherapy alone and with local microwave hyperthermia for prophylaxis of recurrence of superficial transitional cell carcinoma. *J. Clin. Oncol.*, 2003, vol. 21, pp. 4270–4276.
33. Overgaard J., Gonzalez D.G., Hulshof M.C. et al. Hyperthermia as an adjuvant to radiation therapy of recurrent or metastatic malignant melanoma. A multicentre randomized trial by the European Society for Hyperthermic Oncology. *Int. J. Hyperthermia*, 1996, vol. 12, pp. 3–20.
34. Palazzi M., Maluta S., Dall'Oglio S., Romano M. The role of hyperthermia in the battle against cancer. *Tumori*, 2010, vol. 96 (6), pp. 902–910.
35. Harima Y., Nagata K., Harima K. et al. A randomized clinical trial of radiation therapy versus thermoradiotherapy in stage IIIb cervical carcinoma. *Int. J. Hyperthermia*, 2001, vol. 17, pp. 97–105.
36. Sneed P.K., Stauffer P.R., McDermott W. et al. Survival benefit of hyperthermia in a prospective randomized trial of brachytherapy boost ± hyperthermia for glioblastoma multiforme. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 1998, vol. 40, pp. 287–295.
37. Issels R.D., Lindner L.H., Verweij J. et al. Neo-adjuvant chemotherapy alone or with regional hyperthermia for localized high-risk soft-tissue sarcoma: a randomized phase 3 multicentre study. *Lancet Oncol.*, 2010, vol. 11 (6), pp. 561–570.
38. Maluta S., Dall'oglio S., Nadalini L. Treatment for intermediate and high-risk prostate cancer: controversial issues and the role of hyperthermia. *Int. J. Hyperthermia*, 2010, vol. 26 (8), pp. 765–774.
39. Strotzky A.V., Fradkin S.Z., Zhavrid E.A. et al. Combined therapy of bladder cancer with the use of hyperthermia. *Strahlenther Onkol.*, 1991, vol. 167, p. 346.
40. Maluta S., Romano M., Dall'oglio S. et al. Regional hyperthermia added to intensified preoperative chemo-radiation in locally advanced adenocarcinoma of middle and lower rectum. *Int. J. Hyperthermia*, 2010, vol. 26 (2), pp. 108–117.
41. Maluta S., Schaffer M., Pioli F. et al. Regional hyperthermia combined with chemoradiotherapy in primary or recurrent locally advanced pancreatic cancer: an open-label comparative cohort trial. *Strahlenther Onkol.*, 2011, vol. 187 (10), pp. 619–625.
42. Wang J., Li D., Chen N. Intracavitary microwave hyperthermia combined with external irradiation in the treatment of esophageal cancer. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*, 1996, vol. 18, pp. 51–54.
43. Egawa S., Tsukiyama I., Watanabe S. et al. A randomized clinical trial of hyperthermia and radiation versus radiation alone for superficially located cancers. *J. Jpn. Soc. Ther. Radiol. Oncol.*, 1989, vol. 1, pp. 135–140.
44. Dahl O., Mella O. Enhanced effect of combined hyperthermia and chemotherapy (bleomycin, BCNU) in a neurogenic rat tumour (BT4A) *in vivo*. *Anticancer Res.*, 1982, vol. 2, pp. 359–364.
45. Gorter R. Patienten mit Glioblastoma multiforme Grad IV, die im MCC von 01/2003 bis 02/2010 mit lokaler Hyperthermie (Celsius 42+) und Dendritischen Zellen behandelt wurden. *IV Hyperthermie Symposium*. Abstracts, 2013, pp. 12–14.

**Choinzonov Yevgeny L.**, Cancer Research Institute, Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, Tomsk, Russian Federation.

**Gribova Olga V.** (✉), Cancer Research Institute, Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, Tomsk, Russian Federation.

**Startseva Zhanna A.**, Cancer Research Institute, Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, Tomsk, Russian Federation.

**Ryabova Anastasiya I.**, Cancer Research Institute, Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, Tomsk, Russian Federation.

**Novikov Valery A.**, Cancer Research Institute, Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, Tomsk, Russian Federation.

**Musabayeva Lyudmila I.**, Cancer Research Institute, Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, Tomsk, Russian Federation.

**Polezhayeva Irina S.**, Cancer Research Institute, Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, Tomsk, Russian Federation.

✉ **Gribova Olga V.**, Ph.: +7 (3822) 42-00-62, +7-952-804-2560; e-mail: gribova79@mail.ru