



УДК 616-006.484.04

В.Е. Олюшин, Д.М. Ростовцев, Г.В. Папаян, М.В. Филатов, Т.Н. Фадеева

ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ И СПЕЦИФИЧЕСКАЯ ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ АСТРОЦИТАРНЫМИ СУПРАТЕНТОРИАЛЬНЫМИ ОПУХОЛЯМИ. ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ

*Российский научно-исследовательский институт им. проф. А.Л. Поленова,**Отделение хирургии опухолей головного и спинного мозга.**Россия, 191014, г. Санкт-Петербург, ул. Маяковского 12. E-mail: dok79@mail.ru*

Цель: определение эффективности новых методик совместно с методами, входящими в стандарты лечения при лечении злокачественных астроцитарных опухолей путем оценки отдаленных результатов комплексного лечения больных злокачественными астроцитарными опухолями.

Материалы и методы: оценивались отдаленные результаты лечения 356 больных со злокачественными астроцитарными супратенториальными опухолями (анапластические астроцитомы, глиобластомы, гигантоклеточные глиобластомы, глиосаркомы). Из этих больных в дополнение к методам лечения, входящим в стандарты (хирургическая операция, лучевая терапия и химиотерапия) у 37 была проведена фотодинамическая терапия, у 82 специфическая противоопухолевая иммунотерапия, у 19 обе эти методики. У 201 пациента в структуре комплексного лечения использовались только стандартные методики. В отдельную группу сравнения выделены 17 больных, у которых в качестве хирургического этапа лечения проводилась только стереотаксическая биопсия. Отдаленными результатами считались сведения, полученные через 6 месяцев после операции и позднее.

Результаты: проведение фотодинамической терапии и специфической противоопухолевой иммунотерапии у больных злокачественными супратенториальными астроцитарными опухолями было безопасно и не привело к увеличению количества осложнений по сравнению с группой контроля. Лучшие результаты достигнуты у группы больных, которым проводилась фотодинамическая терапия. Выявлено, что ее применение увеличивает среднюю продолжительность жизни (у больных анапластическими астроцитомами до 50,79 мес., у больных глиобластомами до 47,86 мес.) и медиану выживаемости (у больных анапластическими астроцитомами до 35 мес., у больных глиобластомами до 30 мес.) пациентов, а также снижает риск рецидивирования опухоли. Использование фотодинамической терапии совместно со специфической противоопухолевой иммунотерапией в дополнение к стандартным методам лечения пациентов не имеет преимуществ по сравнению с применением только фотодинамической терапии и стандартных методов лечения. Применение специфической противоопухолевой иммунотерапии на основе аутологичных дендритных клеток также увеличивает среднюю продолжительность жизни больных анапластическими астроцитомами – 50,21 мес., больных глиобластомами – 23,72 мес. и медиану выживаемости пациентов (32 и 24 месяца соответственно) при проведении 3 и более курсов. Проведение 1 или 2 курсов иммунотерапии не оказывает существенного влияния на среднюю продолжительность жизни и медиану выживаемости пациентов.

Заключение: разработка и использование в клинической практике фотодинамической терапии и специфической противоопухолевой иммунотерапии на основе аутологичных дендритных клеток представляется весьма перспективным направлением для дальнейших исследований, разработка которого позволит улучшить отдаленные результаты лечения пациентов.

Ключевые слова: фотодинамическая терапия, иммунотерапия, глиобластома, анапластическая астроцитома, глиосаркома.



V.E. Olyushin, D.M. Rostovtsev, G.V. Papayan, M.V. Filatov, T.N. Fadeyeva

PHOTODYNAMIC THERAPY AND SPECIFIC ANTITUMOR IMMUNE THERAPY IN THE STRUCTURE OF INTEGRATED TREATMENT OF PATIENTS WITH MALIGNANT ASTROCYTIC SUPRATENTORIAL TUMORS. LONG-TERM TREATMENT RESULTS

*Russian Research Institute for Neurosurgery n.a. A.L. Polenov,
Department of brain and spinal cord surgery.*

Mayakovskogo str., St.Petersburg, 191014, Russia. E-mail: dok79@mail.ru

Purpose: to determine effectiveness of new technologies together with the methods included in the standards of treatment of malignant astrocytic tumors, by evaluating long-term results of integrated treatment of patients with malignant astrocytic tumors.

Materials and methods: we have evaluated long-term results of treatment of 356 patients with malignant astrocytic supratentorial tumors (anaplastic astrocytomas, glioblastomas, giant cell glioblastomas, gliosarcomas). In addition to standard treatment (surgery, chemo- and radiotherapy) 37 patients had photodynamic therapy, 82 – specific antitumor immune therapy, 19 – both therapies. In 201 patients the structure of integrated treatment included only standard methods. A separate group was composed of 17 patients who had only stereotaxic biopsy as a stage of surgical treatment. Data obtained 6 months and later after surgery are referred to as long-term results.

Results: photodynamic and specific antitumor immune therapy in patients with malignant supratentorial astrocytic tumors was safe and did not result in any adverse events increasing in comparison with control group. Better results were achieved in the group of patients who had photodynamic therapy. Photodynamic therapy application revealed to increase medium life expectancy (up to 50.79 and 47.86 months in patients with anaplastic astrocytomas and glioblastomas respectively), and median survival (up to 35 months in patients with anaplastic astrocytomas and up to 30 months in patients with glioblastomas), as well as it decreases the risk of tumor recurrence. The use of photodynamic therapy together with specific antitumor immune therapy in addition to standard treatment methods did not reveal any significant advantages in comparison with photodynamic or standard treatment methods application only. Specific antitumor immune therapy based on autologous dendritic cells, also increases both medium life expectancy (anaplastic astrocytomas – 50.21 mths., glioblastomas – 23.72 mths.) and median survival (32 and 24 months respectively), when 3 courses and more are administered. 1 or 2 courses of immune therapy have no significant impact on medium life expectancy or median survival.

Summary: development and clinical practice application of photodynamic therapy and specific antitumor immune therapy based on autologous dendritic cells is a perspective trend for future investigation and study, which will allow to improve long-term results of treatment of patients.

Key words: photodynamic therapy, immune therapy, glioblastoma, anaplastic astrocytoma, gliosarcoma.

Введение

Злокачественные астроцитарные опухоли – разновидность злокачественных глиальных образований, возникающих из клеток астроглии. Они занимают значимое место по распространенности среди известных опухолей глиального ряда.

В соответствии с последним, 4-м изданием классификации ВОЗ 2007 года [1], группа астроцитарных опухолей является одной из 9 групп составляющих опухоли из нейроэпителиальной ткани. К «астроцитарным опухолям» относят 10 нозологических форм, 5 из которых являются злокачественными.

Несмотря на разнообразие гистологических форм, можно выделить определенные особенности, свойственные всей группе в целом [2]:

1. агрессивное биологическое поведение;
2. внутримозговое расположение во многих случаях в функционально значимых зонах головного мозга;

3. устойчивость к обычным технологиям лечения;
4. возможен отсев злокачественных опухолевых клеток в паренхиму головного мозга на значительное расстояние от основного узла опухоли;
5. функционирование гематоэнцефалического барьера ограничивает или делает практически невозможным пенетрацию лекарственных средств к клеткам опухоли;
6. наличие выраженного перитуморального отека, который наряду с объемным воздействием опухоли приводит к внутричерепной гипертензии;
7. минимальный ответ на комплексное лечение.

Все эти особенности биологического поведения злокачественных астроцитарных опухолей оказывают значимое влияние на выживаемость больных. Особенности опухолевого роста создают объективные сложности для хирургов и делают невозможным проведение радикального хирургического лечения. Несмотря на развитие и усовершенствование хирургических технологий, пробле-



ма лечения злокачественных астроцитарных опухолей является до конца не решенной.

Прогноз продолжительности жизни больных в подобных условиях крайне затруднен и зависит от множества факторов: гистологической характеристики опухоли, объема ее удаления, возраста пациента, неврологического и функционального статуса. Прогноз индивидуален для каждого пациента как с первичной опухолью, так и с продолженным ростом новообразования, в особенности учитывая, что любая из перечисленных видов опухолей отличается склонностью к продолженному росту или рецидивированию в короткий период после предпринятого комплексного лечения. При анализе литературных данных о показателях выживаемости средний период жизни больных с анапластическими астроцитомами составляет менее 2 лет, а при глиобластомах – менее 1 года [3,4].

Для решения проблемы лечения больных злокачественными астроцитарными опухолями активно разрабатываются дополнительные методы контроля над опухолевым процессом, в частности такие как фотодинамическая терапия (ФДТ) с использованием современных фотосенсибилизаторов и специфическая противоопухолевая иммунотерапия [5,6,7].

Целью определения эффективности новых технологий лечения злокачественных глиальных опухолей (фотодинамическая терапия и специфическая противоопухолевая иммунотерапия на основе аутологичных дендритных клеток) при их применении совместно с методами, входящими в стандарты лечения, путем оценки отдаленных результатов комплексного лечения больных злокачественными супратенториальными астроцитарными опухолями.

Материалы и методы

Оценивались отдаленные результаты лечения 356 больных со злокачественными астроцитарными супратенториальными опухолями (анапластические астроцитомы (АА), глиобластомы (ГБ), гигантоклеточные глиобластомы (ГКГБ), глиосаркомы (ГС)), оперированных по поводу данных образований в стационарах города Санкт-Петербурга. Все больные, у которых применялась фотодинамическая терапия и специфическая противоопухолевая иммунотерапия, были оперированы в ФГБУ РНХИ им. проф. А.Л. Поленова Минздрава РФ.

Перед проведением фотодинамической терапии и специфической противоопухолевой иммунотерапии больные подписывали отдельное индивидуальное согласие на применение этих методов, поскольку данные технологии являются экспериментальными и применялись только в рамках научного исследования.

Для анализа выживаемости были сформированы 5 групп. В качестве основного принципа при формировании групп больных взяли добавление одного или обоих методов (ФДТ и иммунотерапия) к традиционной «стандартной» схеме лечения больных злокачественными супратенториальными астроцитарными опухолями.

1 группа (n=201) – больные, у которых в структуре комплексного лечения применялись только методики, входящие в стандарты лечения: хирургия, лучевая терапия, химиотерапия.

2 группа (n=37) – больные, у которых в структуре комплексного лечения помимо стандартных методов лечения применялась фотодинамическая терапия.

3 группа (n=82) – больные, у которых в структуре комплексного лечения помимо стандартных методов лечения применялась специфическая противоопухолевая иммунотерапия.

4 группа (n=19) – больные, у которых в структуре комплексного лечения помимо стандартных методов лечения применялись фотодинамическая терапия и специфическая противоопухолевая иммунотерапия.

5 группа (n=17) – больные, которым в качестве хирургического этапа лечения проводилась только стереотаксическая биопсия.

Метод ФДТ применяется интраоперационно и основан на способности определенных веществ (фотосенсибилизаторов) избирательно накапливаться в ткани опухоли (или проникая (или проникая в крайне низкой концентрации) в ткань неповрежденного опухолю головного мозга. В дальнейшем в присутствии кислорода под воздействием световой энергии происходит фотохимически опосредованная деструкция опухолевых клеток, накопивших фотосенсибилизатор, что приводит к увеличению радикальности хирургического лечения больного.

Методика осуществляется следующим образом. Во время нахождения больного на операционном столе, после вводного наркоза, за 1,5-2 часа до предполагаемого удаления опухолевой ткани больному внутривенно вводят препарат фотодитазин, разведенный на 200 мл физиологического раствора из расчета 1 мг препарата на 1 кг массы тела больного. При этом флакон физиологического раствора с разведенным в нем фотодитазин оборачивают непрозрачным материалом. Препарат фотодитазин избирательно накапливается в ткани опухоли, при этом его концентрация в нормальной мозговой ткани остается минимальной. Для определения флуоресценции фотодитазина используют микроскоп (Leica OHS – 1), оснащенный осветителем синего света. Источник излучения – ртутная короткодуговая лампа с эллиптическим отражателем мощностью 120 Вт. Спектральный диапазон возбуждающего излучения – 387-447 нм. Плотность мощности возбуждающего излучения – 50 мВт/см². Приемник излучения: цифровая ТВ камера с чересстрочным сканированием (1/2'', PAL, 752x582), максимальная частота кадров – 25 Гц, время интегрирования – 40...160 мс, шум считывания – 10 электронов с длиной волны 400 Нм. Флуоресценцию фотодитазина в опухолевой ткани в виде яркого красного свечения в режиме реального времени можно наблюдать с экрана ноутбука или монитора компьютера. Для определения флуоресценции через окуляры операционного микроскопа на них дополнительно устанавливают желтые светофильтры. Полученное изображение позволяет с высокой четкостью определить ткань, накопившую фотосенсибилизатор и, следовательно, являющуюся опухолевой, и ткань, в которую фотосенсибилизатор не проник (неизменное мозговое вещество). Ткань, накопившую фотосенсибилизатор, поэтапно, пофрагментарно удаляют с учетом физиологической дозозности. После удаления опухолевой ткани по перифокальной зоне производят тщательный гемостаз. Затем в ложе удаленной опухоли помещают гибкий световод от источника излучения длиной волны 662 Нм и проводят фотодинамическую терапию. При этом достигается разложение фотодитазина, находящегося в клетках опухоли, расположенных в перифокальной зоне, с образованием синглетного кислорода, являющегося сильным окислителем и оказывающем поражающее действие на клетки



опухоли, которые накопили фотосенсибилизатор. Длительность облучения определяют по эффекту фотовыцветания препарата фотодитазин либо рассчитывают исходя из следующих параметров: площади сформированного ложа удаленной опухоли, необходимой расчетной световой дозы, мощности лазера на выходе, потери мощности (за счет световода и рассеивателя света). В ближайшем послеоперационном периоде в течение суток больной находится в темных очках для предотвращения попадания прямых солнечных лучей на сетчатку глаза, которая, также как и опухолевая ткань, способна накапливать фотодитазин, для предотвращения ухудшения зрения.

Метод специфической противоопухолевой иммунотерапии на основе аутологических дендритных клеток применялся в ближайшем и отдаленном послеоперационном периоде.

Приготовление вакцины осуществлялось в лаборатории клеточной биологии Национального исследовательского центра «Курчатовский институт» ФГБУ Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова (заведующий М.В. Филатов). Субстратом для приготовления вакцины являлись ткань опухоли конкретного пациента и его кровь. На первом этапе, во время проведения хирургической операции, фрагмент удаленной опухоли размером около 2 см³ помещали в стерильный физиологический раствор. В течение 24 часов с момента забора опухолевого материала он поступал в лабораторию клеточной биологии Национального исследовательского центра «Курчатовский институт» ФГБУ Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова (заведующий М.В. Филатов). Там этот фрагмент проходил несколько стадий обработки: 1) гамма-облучение в дозе, эквивалентной 200 Гр; 2) механическая обработка; 3) обработка концентрированным раствором щелочи (рН 11,5); 4) обработка слабым раствором кислоты (рН 6,5); 5) центрифугирование и фильтрация нерастворившихся компонентов. Результатом этих действий является лизат (растворившиеся фракции) белков опухоли, который используется в качестве антигенпредставляющего материала. На втором этапе, в ближайшем послеоперационном периоде, после стабилизации состояния больного (обычно на 2-3-и сутки после операции), производили первый забор венозной крови в количестве около 50 мл в пробирки, содержащие раствор гепарина. Кровь пациента, также как и ткань опухоли, в течение 24 часов с момента забора поступала в лабораторию иммунологии. Из крови пациента путем центрифугирования на ступенчатом градиенте фикол – урографин (плотность раствора 1,077 г на мл) получали смесь лимфоцитов и моноцитов. Полученную смесь разделяли. Моноциты культивировали в среде RPMI1640 с добавлением ростовых факторов в течение 4 суток для индукции созревания дендритных клеток. На третьем этапе к полученным из крови больного дендритным клеткам добавляли антигенный материал, выделенный из ткани опухоли. Стимуляцию захвата антигенного материала дендритными клетками производили при помощи электроразряда (электропорация), после чего к полученной смеси добавляли факторы, способствующие лучшему созреванию дендритных клеток. В качестве таких факторов могут использоваться фактор некроза опухолей – альфа (1000 ед. на мл), кондиционированная среда, полученная от культивирования аутологических мононуклеаров, или бактериальный липополисахарид (0,2 мкг/мл).

Определение получения искомого результата (зрелых дендритных клеток) проводилось при помощи световой и флуоресцентной микроскопии и цитофлуорометрии. При этом определялись форма и размеры клеток, особенности роста *in vitro*, наличие специфических маркеров (HLA-DR, HLA-ABC, CD80, CD83).

Вторым компонентом вакцины являлись лимфоциты, полученные совместно с моноцитами после центрифугирования крови больного и активированные при помощи фитогемагглютинаина (20 мкг / мл). Стимуляция Th1-клеточного пути иммунного ответа приводит к преимущественной активации Т-лимфоцитов, после чего проводится измерение доли активированных клеток методом проточной цитофлуорометрии.

В результате через 5 дней после забора у пациента крови были готовы 2-3 мл вакцины, которая вводилась паравертебрально внутривенно в отделении хирургии опухолей головного и спинного мозга ФГБУ РНХИ им. проф. А.Л. Поленова. В течение 3 недель послеоперационного периода данную процедуру повторяли трижды, что составило 1 курс иммунотерапии. Повторно курсы проводили с интервалом 3 мес. после проведения контрольной МРТ с контрастом при отсутствии признаков продолженного роста опухоли.

Основными критериями эффективности применения методик фотодинамической терапии и специфической противоопухолевой иммунотерапии на основе аутологических дендритных клеток являлись отдаленные результаты лечения (продолжительность жизни, медиана продолжительности жизни, длительность безрецидивного периода, медиана до прогрессирования). Отдаленными результатами считали катamnестические сведения, полученные через 6 мес. после проведенного оперативного лечения и позднее.

Результаты и обсуждение

Во всех группах, кроме 5 группы, преобладали глиобластомы. Вторым по частоте встречаемости гистологическим диагнозом во всех группах, кроме 5 группы, были анапластические астроцитомы (в 5 группе они занимают 1 место). Третьим по частоте встречаемости был гистологический диагноз «глиосаркома», который установлен 12 пациентам: 11 в 1 группе, 1 – в 5 группе. Гигантоклеточные глиобластомы выявлены у 5 пациентов: у 2 в 1 и 3 группах и у 1 во 2 группе соответственно (рис.1).

Группы были сопоставимы по полу, возрасту, тяжести состояния, уровню сознания и функциональному статусу по шкале Карновского при поступлении в стационар для хирургического лечения. Во всех группах преобладали больные с одиночными опухолями. Множественные опухоли чаще всего располагались в пределах одного полушария большого мозга. Во всех группах преобладали опухоли больших и гигантских размеров (один или несколько из линейных размеров по данным МРТ до операции превышал 40 мм и 60 мм соответственно). Количество осложнений хирургического лечения в группах достоверно не различалось. Группы, за исключением 5 группы, однородны по радикальности удаления опухоли и исходу лечения.

Для анализа отдаленных результатов лечения в послеоперационном периоде были собраны катamnестические сведения (рис. 2).

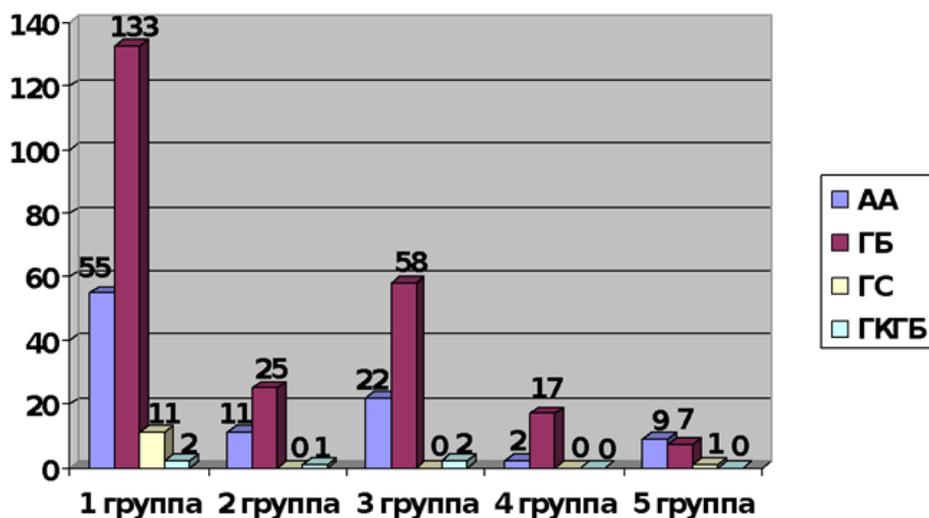


Рис. 1. Распределение по гистологическому диагнозу в группах.

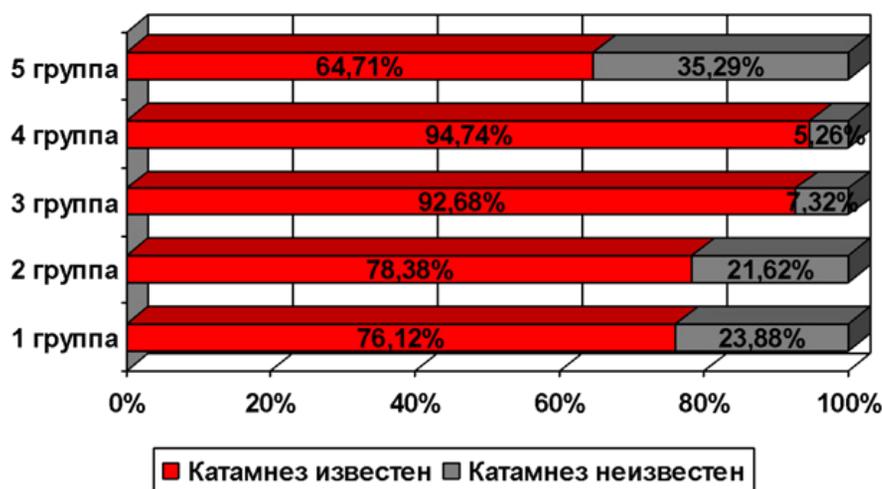


Рис. 2. Данные катамнеза в группах.

В группе больных анапластическими астроцитомами наибольшая средняя продолжительность жизни и медиана выживаемости достигнута у больных 2 группы. Средняя продолжительность жизни больных 1 группы и 3 группы достоверно не отличалась. Самая низкая средняя продолжительность жизни отмечена в 4 группе, однако данный результат может быть недостоверным и связан с малым числом наблюдений. Средняя продолжительность жизни больных 5 группы была меньше средней продолжительности жизни больных 2 группы.

В группе больных глиобластомами наибольшая средняя продолжительность жизни и медиана выживаемости достигнута у больных 2 группы. На втором месте средняя продолжительность жизни и медиана выживаемости больных 4 группы, при этом оба показателя в 2 раза превышают таковые в 1 группе. Средняя продолжительность жизни больных ГБ в группе 3 существенно не отличалась

от средней продолжительности жизни больных при стандартном лечении (группа 1), однако медиана выживаемости была больше на 3 мес. Худшие результаты лечения больных ГБ в 5 группе.

Оценка средней продолжительности жизни и медианы выживаемости больных гигантоклеточными глиобластомами крайне затруднительна в связи с малым количеством наблюдений – 5 больных в 3 группах. Тем не менее, больные из 2 группы прожили больше, чем пациенты 1 группы.

Те же сложности возникли при оценке средней продолжительности жизни и медианы выживаемости больных глиосаркомами. Всего 11 больных распределились следующим образом: 10 больных 1 группа и 1 больной 5 группа. Поэтому средняя продолжительность жизни больных ГС была выше в 1 группе, а медиана выживаемости в 5 группе, что, по-видимому, связано с малым количеством наблюдений (рис. 3).

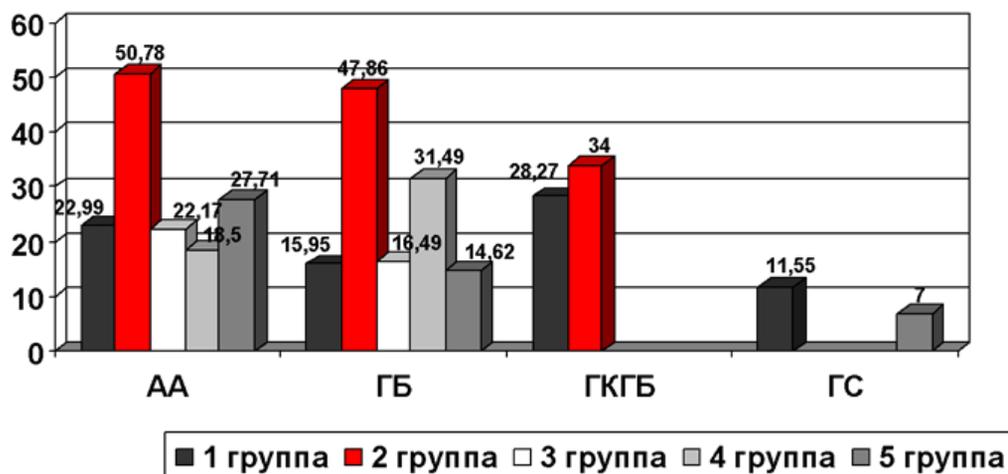


Рис. 3. Средняя продолжительность жизни больных в группах.

При проведении фотодинамической терапии доза светового облучения составляла от 65 до 416 Дж/см². При проведении анализа влияния дозы светового облучения на выживаемость в группах выявлено, что имеется тенденция к увеличению средней продолжительности жизни и медианы выживаемости при увеличении дозы светового облучения. При оценке выявлено, что у больных 2 и 4 групп риск смерти уменьшается по мере увеличения дозы светового облучения (до цифры 250 риск возрастает, с 250 до 416 риск уменьшается). Выявлено, что наибольшая средняя продолжительность жизни и медиана выживаемости среди больных анапластическими астроцитомами (50,787 месяцев и 35 месяцев соответственно), глиобластомами (47,856 месяцев и 30 месяцев соответственно) и гигантоклеточными глиобластомами (34 месяца и 34 месяца соответственно) достигнута у пациентов 2 группы. При этом установлено, что отмечается увеличение средней продолжительности жизни и снижения риска смерти при увеличении дозы светового облучения ($T > 1,96$; $\alpha = 0,05$).

Специфическая противоопухолевая иммунотерапия на основе аутологичных дендритных клеток проводилась пациентам 3 и 4 групп. Количество проведенных с интервалом 3 мес. курсов варьировало от 1 до 8. При проведении анализа влияния количества курсов иммунотерапии, проведенных пациентам 3 и 4 групп, выявлено, что в 3 группе средняя продолжительность жизни и медиана выживаемости увеличивались с увеличением количества курсов. Для оценки отобраны 29 больных, которым было проведено 3 и более курсов иммунотерапии. Из них 11 больных анапластическими астроцитомами, 18 больных глиобластомами. Результаты лечения существенно улучшались по мере увеличения курсов иммунотерапии. У больных, которым проведено 3 и более курсов иммунотерапии, при анапластических астроцитомах достигнута средняя продолжительность жизни - 50,22 месяца, медиана выживаемости составила 32 месяца, а при глиобластомах 23,72 и 24 месяца соответственно, что существенно выше, чем в группе контроля: при анапластических астроцитомах средняя продолжительность жизни -

23 месяца, медиана выживаемости 25 месяцев; при глиобластомах 15,9 и 14 месяцев соответственно при стандартном лечении.

Выявлено, что средняя продолжительность жизни (18,5 месяцев) и медиана выживаемости (18,5 месяцев) в 4 группе у больных анапластическими астроцитомами была ниже по сравнению с группой контроля (стандарт - средняя продолжительность жизни больных анапластическими астроцитомами 23 месяца, медиана выживаемости больных анапластическими астроцитомами 25 месяцев), что, возможно, связано с малым числом больных анапластическими астроцитомами 4 группы - 2 пациента. У больных глиобластомами в 4 группе средняя продолжительность жизни (31,49 месяцев) и медиана выживаемости (22 месяцев) были существенно выше по сравнению с группой контроля (стандарт - средняя продолжительность жизни больных глиобластомами - 15,95 месяцев, медиана выживаемости больных глиобластомами - 11 месяцев). Однако показатели средней продолжительности жизни и медианы выживаемости больных 4 группы уступают при сравнении с аналогичными показателями больных 2 группы.

Оценка ближайших и отдаленных результатов комплексного лечения пациентов с низкодифференцированными астроцитарными супратенториальными опухолями, у которых в процессе лечения использовались различные методики, позволяет выработать оптимальную тактику хирургического лечения и послеоперационной адъювантной терапии. Разработка и использование в клинической практике новых методов лечения, таких как фотодинамическая терапия и специфическая противоопухолевая иммунотерапия на основе аутологичных дендритных клеток представляется нам весьма перспективным направлением для дальнейших исследований, разработка которого в дальнейшем позволит улучшить отдаленные результаты лечения пациентов. Первые, полученные нами результаты, вызывают сдержанный оптимизм и позволяют надеяться на более широкое внедрение этих методик в клиническую практику.



Выводы

Применение специфической противоопухолевой иммунотерапии на основе аутологических дендритных клеток в структуре комплексного лечения пациентов злокачественными астроцитарными опухолями супратенториальной локализации увеличивает среднюю продолжительность жизни больных анапластическими астроцитомами – 50,21 мес., больных глиобластомами – 23,72 мес. и медиану выживаемости пациентов (32 и 24 месяца соответственно) при проведении 3 и более курсов. Проведение 1 или 2 курсов иммунотерапии не оказывает существенного влияния на среднюю продолжительность жизни и медиану выживаемости пациентов.

Проведение фотодинамической терапии и специфической противоопухолевой иммунотерапии у больных злокачественными супратенториальными астроцитарными опухолями безопасно и не приводит к увеличению количества осложнений.

Применение фотодинамической терапии в структуре комплексного лечения пациентов злокачественными астроцитарными опухолями супратенториальной локализации увеличивает среднюю продолжительность жизни (у больных анапластическими астроцитомами до 50,79 мес., у больных глиобластомами до 47,86 мес.) и медиану выживаемости (у больных анапластическими астроцитомами до 35 мес., у больных глиобластомами до 30 мес.) пациентов, а также снижает риск рецидивирования опухоли. Использование фотодинамической терапии совместно со специфической противоопухолевой иммунотерапией в дополнение к стандартным методам лечения пациентов не имеет преимуществ по сравнению с применением только фотодинамической терапии и стандартных методов лечения.

Эффективность фотодинамической терапии при лечении больных злокачественными астроцитарными супратенториальными опухолями возрастает при увеличении степени радикальности удаления опухоли и при увеличении дозы светового облучения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Louis, D.N. WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System / D.N. Louis, H. Ohgaki, O.D. Wiestler et al. - Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2007. - p. 312.
2. Chang, S.M. Patterns of care for adults with newly diagnosed malignant glioma / S.M. Chang, I.F. Parney, W. Huang, et al. // JAMA. - 2005. - Vol. 293. - P. 557 - 564.
3. Ataman, F. Quality assurance of the EORTC 26981/22981; NCIC CE3 intergroup trial on radiotherapy with or without temozolomide for newly-diagnosed glioblastoma multiforme: the individual case review / F. Ataman, P. Poortmans, R. Stupp et al. // Eur j cancer. - 2004.- Vol. 40. - P. 1724 - 1730.
4. Friedman, H.S. Glioblastoma multiforme and the epidermal growth factor receptor / H.S. Friedman, D.D. Bigner // New engl j med. - 2005. - Vol. 353. - P. 1997 - 1999.
5. Олюшин, В.Е. Новый способ фотодинамической терапии в комплексном лечении глиальных опухолей головного мозга / В.Е. Олюшин, А.В. Комфорт, А.Ю. Улитин // Рос. биотер. журн. - 2007. - Т. 6, № 1. - С. 23.
6. Гельфонд, М.Л. Возможности фотодинамической терапии в онкологической практике / М.Л. Гельфонд // Физ. мед. - 2005. - Т.15, № 2. -С. 33-37.
7. Gulley, J.L. Immunotherapy for prostate cancer: recent advances, lessons learned, and areas for further research / J.L. Gulley, C.G. Drake // Clin cancer res. - 2011. - Vol. 17, № 12. - P. 3884-3891.

ПОСТУПИЛА 13.05.2014