

НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ
(ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ
ТЕРАПИЯ И СПЕЦИФИЧЕСКАЯ
ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ
ИММУНОТЕРАПИЯ) В
КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ
БОЛЬНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ
АСТРОЦИТАРНЫМИ
СУПРАТЕНТОРИАЛЬНЫМИ
ОПУХОЛЯМИ.
ОЦЕНКА ОТДАЛЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Олюшин В. Е., Ростовцев Д. М., Папаян Г. В.,
Филатов М. В., Фадеева Т. Н., Бурнин К. С.,
Кальменс В. Я., Мельченко С. А.

РНХИ им. проф. А.Л. Поленова
филиал ФГБУ СЗФМИЦ Минздрава РФ

Контактная информация:

Мельченко С.А.,
Отделение хирургии опухолей головного и спинного мозга №1. «РНХИ им. проф. А.Л. Поленова» филиал ФГБУ «Северо-Западный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова». Россия, 191014, г. Санкт-Петербург, ул. Маяковского 12.

*Статья поступила в редакцию
14.04.15 и принята к печати 14.05.15.*

Резюме

Актуальность темы. Глиальные опухоли относятся к наиболее часто встречающимся новообразованиям головного мозга, при этом злокачественные их формы — анапластическая астроцитома и глиобластома составляют из них более 50% и, составляя лишь 2% от всех опухолей у взрослых, занимают четвертое место в структуре онкологической смертности. Результаты лечения этих опухолей остаются неудовлетворительными, несмотря на определенные успехи, достигнутые в последнее десятилетие. **Цель исследования:** определение эффективности новых технологий лечения злокачественных глиальных опухолей (фотодинамическая терапия и специфическая противоопухолевая иммунотерапия на основе аутологичных дендритных клеток). **Материалы и методы:** рассматривались результаты лечения 356 больных со злокачественными глиальными опухолями. В зависимости от методов лечения были сформированы 5 групп, в 3 из которых в дополнение к стандартным методам (хирургия, лучевая терапия, химиотерапия) использовалась фотодинамическая и/или иммунотерапия. **Результаты:** при использовании дополнительно к стандартным методам лечения фотодинамической терапии у больных анапластическими астроцитомам средняя продолжительность жизни и медиана выживаемости составила 50,8 месяцев и 35 месяцев соответ-

ственно, глиобластомами — 47,9 месяцев и 30 месяцев соответственно, гигантоклеточными глиобластомами — 34 месяца и 34 месяца соответственно, что превышает аналогичные показатели в группах больных, для лечения которых использовались только стандартные методы. Применение 3 и более курсов иммунотерапии также повышает среднюю продолжительность жизни и медиану выживаемости этих больных 50,22 месяца и 32 месяца соответственно у больных с анапластическими астроцитомами, и 23,72 и 24 месяца соответственно у больных с глиобластомами. **Выводы:** наибольшая средняя продолжительность жизни и медиана выживаемости среди больных анапластическими астроцитомами, глиобластомами и гигантоклеточными глиобластомами в нашем исследовании достигнута у пациентов, в лечении которых дополнительно к стандартным методам лечения (хирургия, лучевая терапия, химиотерапия) применялась фотодинамическая терапия. Применение специфической противоопухолевой иммунотерапии увеличивает среднюю продолжительность жизни этих пациентов только при проведении более 3 ее курсов.

Ключевые слова: злокачественные глиальные опухоли, фотодинамическая терапия, иммунотерапия.

Для цитирования: Олюшин В. Е., Ростовцев Д. М., Папаян Г. В., Филатов М. В., Фадеева Т. Н., Бурнин К. С., Кальменс В. Я., Мельченко С. А. Новые технологии (фотодинамическая терапия и специфическая противоопухолевая иммунотерапия) в комплексном лечении больных злокачественными астроцитарными супратенториальными опухолями. Оценка отдаленных результатов. 2015;2-3(31-32):103-112.

////////////////////////////////////

NEW TECHNOLOGIES (PHOTODYNAMIC THERAPY AND SPECIFIC ANTITUMOR IMMUNO- THERAPY) IN TREATMENT OF PATIENTS WITH MALIGNANT SUPRATENTORIAL ASTROCYTIC TUMORS. EVALUATION OF REMOTE RESULTS.

**Oljushin V. E., Rostovcev D. M., Papajan G. V.,
Filatov M. V., Fadeeva T. N., Burnin K. S.,
Kalmens V. Ja., Melchenko S. A.**

Divisions of Polenov Russian Scientific Research Institute
of Neurosurgery

Corresponding author:

Oljushin V. E.
Divisions of Polenov Russian Scientific
Research Institute of Neurosurgery The
Department of surgery of tumors of the
brain and spinal cord, No. 1.
Mayakovskiy street 12, St.-Petersburg,
Russia, 191014

*Received 14 April 2015;
Accepted 14 May 2015*

////////////////////////////////////

Abstract.

Background. Glial tumors are the most common tumors of the brain, with their malignant form — anaplastic astrocytoma and glioblastoma exceed 50% and accounting for only 2% of all tumors in adults, take fourth place in the structure of cancer mortality. **Objective:** To determine the effectiveness of new technologies of treatment of malignant glial tumors (photodynamic therapy and specific antitumor immunotherapy based on autologous dendritic cells). **Design and Methods:** We consider the results of treatment 356 patients with malignant glial

tumors. Depending on the treatment, 5 groups were formed, 3 of which, in addition to standard procedures (surgery, radiotherapy, chemotherapy) photodynamic and/or immunotherapy were used. **Results:** when used in addition to standard methods, photodynamic therapy in patients with anaplastic astrocytoma average life expectancy and the median survival were 50.8 months and 35 months, glioblastomas — 47.9 months and 30 months, giant cell glioblastomas — 34 months and 34 months, that is higher than in the groups of patients with only standard methods of treatment. Application of 3 or more courses of immunotherapy also improves life expectancy and median survival of these patients 50.22 months and 32 months in patients with anaplastic astrocytomas, and 23.72, and 24 months in patients with glioblastomas. **Conclusions:** The highest average life expectancy and the median survival among patients with anaplastic astrocytomas, glioblastomas and giant cell glioblastomas in our study were achieved in patients in which treatment in addition to standard therapies (surgery, radiotherapy, chemotherapy) was added by photodynamic therapy. When managed with immunotherapy additionally to standard methods, life expectancy increased only if more than 3 courses were used.

Key words: high grade glioma, photodynamic therapy, immunotherapy.

For citation: Oljushin V.E., Rostovcev D.M., Papajan G.V., Filatov M.V., Fadeeva T.N., Burnin K.S., Kalmens V.Ja., Melchenko S.A. New technologies (photodynamic therapy and specific antitumor immunotherapy) in treatment of patients with malignant supratentorial astrocytic tumors. Evaluation of remote results. Transljacionnaja medicina= Translational Medicine. 2015;2-3(31-32):103-112.

Введение

Злокачественные астроцитарные опухоли — разновидность злокачественных глиальных образований, возникающих из клеток астроглии. Учитывая их распространенность, они занимают значимое место среди известных опухолей глиального ряда [8].

В настоящее время в соответствии с последним, 4-м изданием классификации ВОЗ 2007 года [3, 16], 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. Во-первых, этим опухолям свойственно агрессивное биологическое поведение; во-вторых, внутримозговое расположение во многих случаях в функционально значимых зонах головного мозга; в-третьих, устойчивость к обычным технологиям лечения; в-четвертых, возможен отсев злокачественных опухолевых клеток в паренхиму головного мозга на значительное расстояние от основного узла опухоли; в-пятых, функционирование гематоэнцефалического барьера ограничивает или делает практически невозможным пенетрацию лекарственных средств к клеткам опухоли; в-шестых, наличие выраженного перитуморального отека, который наряду с объемным воздействием опухоли приводит к внутричерепной гипертензии; в-седьмых, минимальный ответ на комплексное лечение [2]. 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, проблема лечения злокачественных астроцитарных опухолей является до конца не решенной.

Определение прогноза для жизни больных в подобных условиях крайне затруднено 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 ГБ — менее 1 года [1, 4].

Для решения проблемы лечения больных злокачественными астроцитарными опухолями активно разрабатываются дополнительные методы контроля над опухолевым процессом, в частности таких как фотодинамическая терапия с использованием современных фотосенсибилизаторов и специфическая противоопухолевая иммунотерапия [1, 7, 9, 10].

Целью настоящей работы является определение эффективности новых технологий лечения злокачественных глиальных опухолей (фотодинамическая

Рисунок 2. Распределение по гистологическому диагнозу в группах

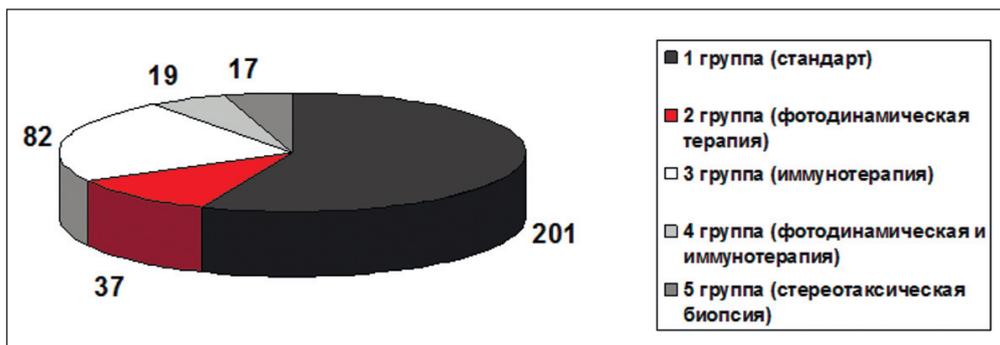
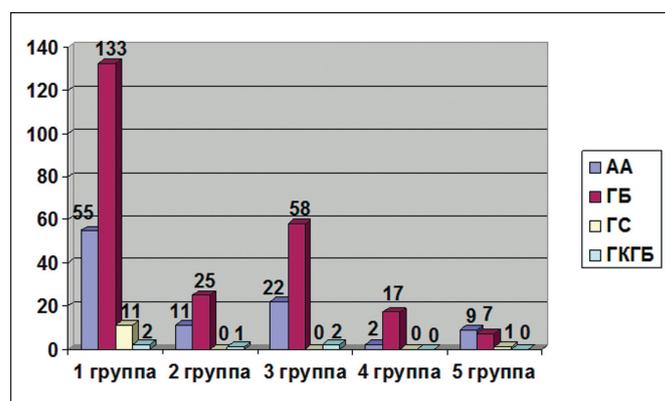


Рисунок 1. 5 группа — больные, которым в качестве хирургического этапа лечения проводилась только стереотаксическая биопсия



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, глиобластомы, гигантоклеточные глиобластомы, глиосаркомы), оперированные 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.

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 — больные, у которых в структуре комплексного лечения применялись только методики, входящие в стандарты лечения: хирургия, лучевая терапия, химиотерапия.

2 группа — больные, у которых в структуре комплексного лечения помимо стандартных методов лечения применялась фотодинамическая терапия.

3 группа — больные, у которых в структуре комплексного лечения помимо стандартных методов лечения применялась специфическая противоопухолевая иммунотерапия.

4 группа — больные, у которых в структуре комплексного лечения помимо стандартных методов лечения применялись фотодинамическая терапия и специфическая противоопухолевая иммунотерапия.

Число больных злокачественными астроцитарными супратенториальными опухолями в группах во всех группах, кроме 5, преобладали глиобластомы. Вторым по частоте встречаемости гистологическим диагнозом, также во всех группах, исключая 5, были анапластические астроцитомы (в 5 группе они занимают 1 место). Третьим по частоте встречаемости был гистологический диагноз «глиосаркома», который установлен 12 пациентам: — 11 в первой группе, 1 — в пятой группе. Гигантоклеточные глиобластомы выявлены у 5 пациентов: у двух

в первой и третьей группах и у одного во второй группе соответственно (рис. 2)

Группы были сопоставимы по полу, возрасту, тяжести состояния, уровню сознания и функциональному статусу по шкале Карновского пациентов при поступлении в стационар для хирургического лечения. Во всех группах преобладали больные с одиночными опухолями, в тех случаях, когда опухоли были множественными, чаще всего они 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 не имеет достоверных различий в группах. Группы, за исключением 5, однородны по радикальности удаления опухоли и исходу лечения.

Метод фотодинамической терапии применяется интраоперационно и основан на способности определенных веществ (фотосенсибилизаторов) избирательно накапливаться в ткани опухоли, не проникая (или проникая в крайне низкой концентрации) в ткань неповрежденного опухолью 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 [13–15].

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 фотодитазином оборачивают непрозрачным материалом. Препарат

фотодитазин избирательно накапливается в ткани опухоли, при этом его концентрация в нормальной мозговой ткани остается минимальной. Для определения флюорисценции фотодитазина используют микроскоп (Leuca 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. длиной волны 400 Нм. Флюоресценцию фотодитазина в опухолевой ткани в виде яркого красного свечения в режиме реального времени можно наблюдать с экрана ноутбука или монитора компьютера (рис 3).

Для определения флюорисценции 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 дозволенности. 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.

Рисунок 3. Флюоресценция фотодитазина в глиобластоме

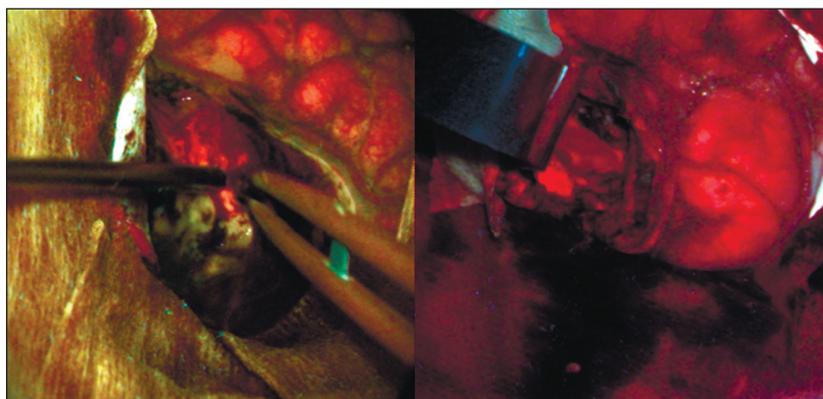
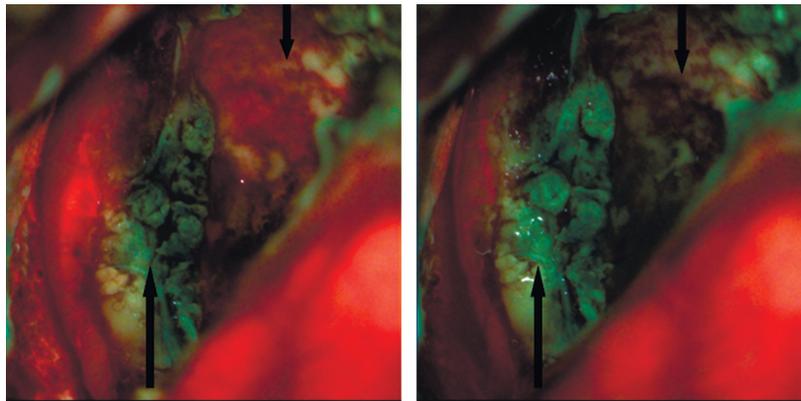


Рисунок 4. Фотовыцветание препарата фотодитазин в перифокальной зоне опухоли после облучения лазером длиной волны 662 Нм. Верхняя стрелка перифокальная зона, нижняя стрелка неизмененное мозговое вещество. (а — до облучения, б после облучения)



Длительность облучения определяют по эффекту фотовыцветания препарата фотодитазин (рис. 4) 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 аутологичных дендритных клеток применялся в ближайшем и отдаленном послеоперационном периоде [11, 12].

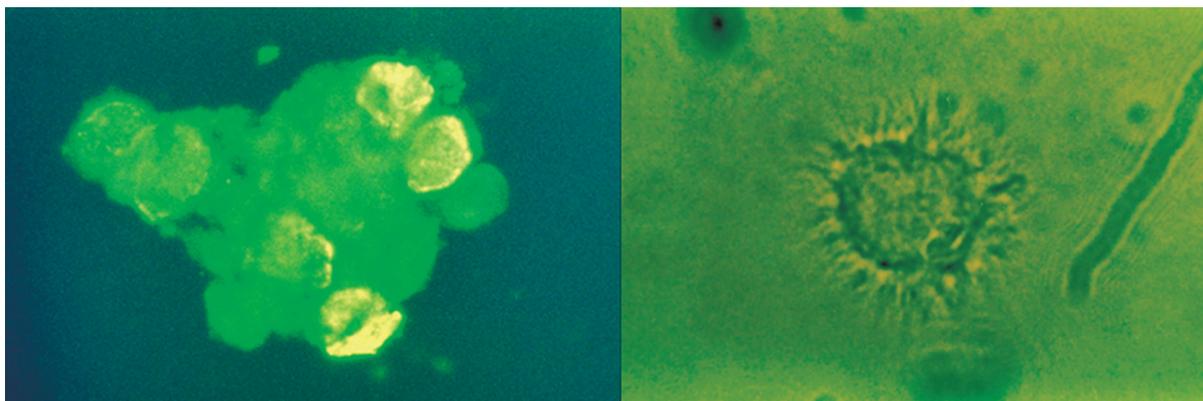
Приготовление вакцины осуществлялось в лаборатории иммунологии ФГБУ Петербургский институт ядерной физики им. Б. П. Константинова. Субстратом для приготовления вакцины являлись ткань опухоли конкретного пациента и его кровь. На первом этапе, во время проведения хирургической операции, фрагмент удаленной опухоли размером около 2 см³ помещали в стерильный физиологический раствор. В течение 24 часов с момента забора опухолевого материала он поступал в лабораторию иммунологии ФГБУ Петербургский институт ядерной физики им. Б. П. Константинова. Там этот фрагмент проходит 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 фикал — 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 аутологичных мононуклеаров или бактериальный липополисахарид (0,2 мкг/мл).

Определение получения искомого результата (зрелых дендритных клеток) проводилось при помощи световой и флуоресцентной микроскопии и цитофлуорометрии (рис. 5). 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

Рисунок 5. а — Клетки глиобластом, обработанные белком А, меченным флуоресцином, который специфически связывается с иммуноглобулином класса G (микротофотография × 400), б — Дендритная клетка микротофотография × 1000



ответа приводит к преимущественной активации Т-лимфоцитов, после чего проводится измерение доли активированных клеток методом проточной цитофлуориметрии.

В результате через 5 дней после забора у пациента крови получается 2–3 мл вакцины, которая вводилась паравертебрально внутрикожно в отделении хирургии опухолей головного и спинного мозга ФГБУ РНХИ им. проф. А. Л. Поленова. В течение 3 недель послеоперационного периода данную процедуру повторили трижды, что составляло 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 аутологичных дендритных клеток являлись отдаленные результаты лечения (продолжительность жизни, медиана продолжительности жизни, длительность безрецидивного периода, медиана до прогрессирования). Отдаленными результатами считали катамнестические сведения, полученные не ранее чем через 6 мес. после проведенного оперативного лечения и позднее.

Результаты

Анализ отдаленных результатов лечения в послеоперационном периоде был проведен на основании катамнестических сведений (рис. 6).

В группе больных анапластическими астроцитомами наибольшая средняя продолжительность жизни и медиана выживаемости достигнута у больных 2 группы (стандарт+ФДТ). Средняя продолжительность жизни больных 1 группы (стандарт) и 3 группы (стандарт+ИТ) достоверно не отличалась. Самая низкая средняя продолжительность жизни отмечена в 4 группе (стандарт+ФДТ+ИТ),

однако данный результат, вероятно, недостоверен и обусловлен малым числом наблюдений. Средняя продолжительность жизни больных 5 группы (биопсия) была меньше средней продолжительности жизни больных 2 группы (стандарт+ФДТ) (рис. 7).

В группе больных глиобластомами наибольшая средняя продолжительность жизни и медиана выживаемости достигнута у больных 2 группы (стандарт+ФДТ). На втором месте средняя продолжительность жизни и медиана выживаемости больных 4 группы (стандарт+ФДТ+ИТ), при этом оба показателя в 2 раза превышают таковые в 1 группе (стандарт). Средняя продолжительность жизни больных ГБ в группе 3 (стандарт+ИТ) 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 (биопсия).

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 (Стандарт+ФДТ) прожили больше, чем пациенты 1 группы (стандарт).

Те же сложности возникли при оценке средней продолжительности жизни и медианы выживаемости больных глиосаркомами. Всего 11 больных распределились следующим образом: 10 больных 1 группа (стандарт) и 1 больной 5 группа (биопсия). 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.

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 (50,8 месяцев и 35 месяцев соответственно), глиобластомами (47,9 месяцев и 30 месяцев соответственно) и гигантоклеточными глиобластомами (34 месяца и 34 месяца соответственно) достигнута у пациентов 2 группы (стандарт+ФДТ). 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 (стандарт+ИТ) и 4 (стандарт+ФДТ+ИТ) групп. Количество про-

веденных 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.

Рисунок 6. Данные катмнеза в группах

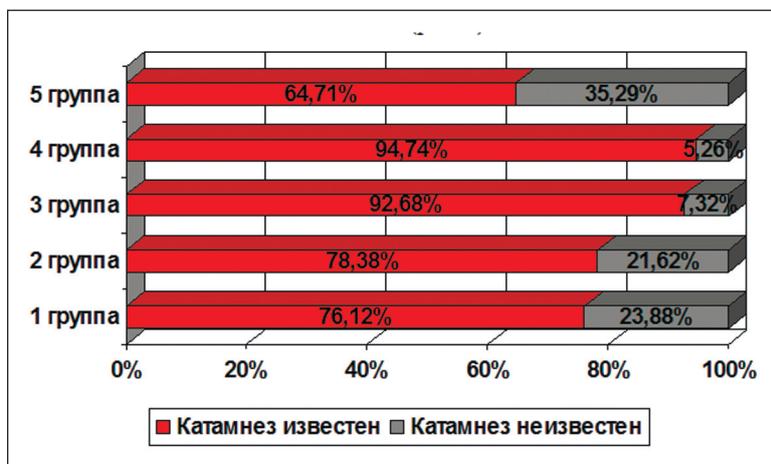
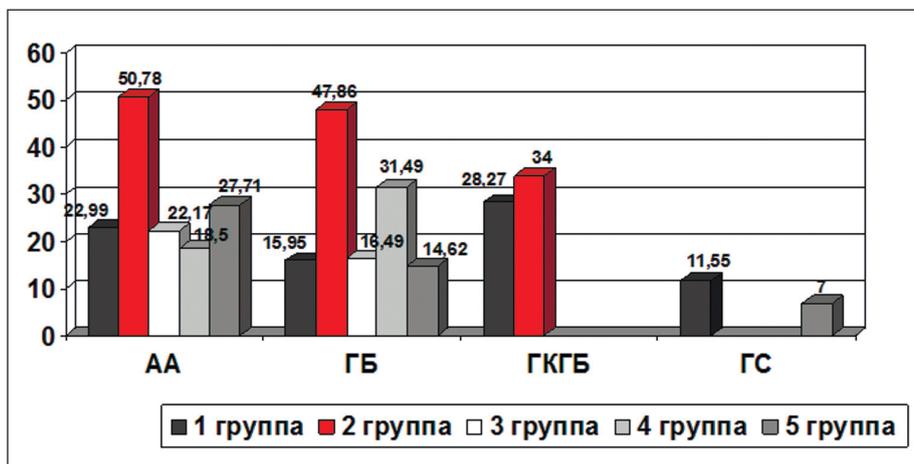


Рисунок 7. Средняя продолжительность жизни больных в группах



Выявлено, что средняя продолжительность жизни (18,5 месяцев) и медиана выживаемости (18,5 месяцев) в 4 группе (стандарт+ФДТ+ИТ) 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 (стандарт+ФДТ+ИТ) 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 (стандарт+ФДТ+ИТ) уступают при сравнении с аналогичными показателями больных 2 группы (стандарт+ФДТ).

Обсуждение

Проведенный анализ ближайших и отдаленных результатов комплексного лечения пациентов с низкодифференцированными астроцитарными супратенториальными опухолями, у которых в процессе лечения использовались различные методики, позволил объективно оценить результаты 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, поскольку их применение существенно улучшает 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 аутологичных 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 ме-

сяца 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.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

- Ataman F, Poortmans P, Stupp R. 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. *Eur j cancer*. 2004. — Vol. 40. P. 1724–1730.
- Chang, S.M., Parney I.F., Huang W. Patterns of care for adults with newly diagnosed malignant glioma, *JAMA*. 2005. Vol. 293. P. 557–564.
- Friedman, H. S., Bigner D. D. Glioblastoma multiforme and the epidermal growth factor receptor. *New engl j med*. 2005. Vol. 353. P. 1997–1999.
- Glioblastoma. Molecular mechanism of pathogenesis and current therapeutic strategies. S.K. Ray Editor Springer 2010. P. 431.
- Gulley, J. L., Drake C. G. Immunotherapy for prostate cancer: recent advances, lessons learned, and areas for further research. *Clin cancer res*. 2011. Vol. 17, № 12. P. 3884–3891.
- Louis, D. N., Ohgaki H., Wiestler O. D. WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. — Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2007. p. 312.

7. Гельфонд, М. Л. Возможности фотодинамической терапии в онкологической практике. Физ. мед. 2005. Т. 15, № 2. — С. 33–37. [Gel'fond, M. L. Vozmozhnosti fotodinamicheskoy terapii v onkologicheskoy praktike. Fiz. med. 2005. T.15, № 2. — S. 33–37. In Russian]

8. Глиомы головного мозга (современное состояние проблемы и пути дальнейших поисков). Под. ред. Ю. А. Зозули. Киев, 2007. 636 с.

9. [Gliomy golovnogo mozga (sovremennoe sostojanie problemy i puti dal'nejshih poiskov). Pod. red. Ju. A. Zozuli. Kiev, 2007. 636 s. In Russian]

10. Горяйнов С. А., Потапов А. А., Лошенев В. Б. Флуоресцентная навигация и лазерная спектроскопия в хирургии глиом головного мозга. — М.: Медиа Сфера, 2014. 152 с. [Gorajnov, S. A., Potapov A. A., Loshhenov V. B. Fluorescentnaja navigacija i lazernaja spektroskopija v hirurgii gliom golovnogo mozga. — M.: Media Sfera, 2014. 152 s. In Russian]

11. Олюшин, В. Е., Комфорт А. В., Улитин А. Ю. Новый способ фотодинамической терапии в комплексном лечении глиальных опухолей головного мозга. Рос. биотер. журн. 2007. Т. 6, № 1. С. 23. [Oljushin, V. E., Komfort A. V., Ulitin A. Ju. Novyj sposob fotodinamicheskoy terapii v kompleksnom lechenii glial'nyh opuholej golovnogo mozga. Ros. bioter. zhurn. 2007. T. 6, № 1. S. 23. In Russian]

12. Олюшин, В. Е., Филатов М. В., Улитин А. Ю., Бажанов С. П. Специфическая противоопухолевая иммунотерапия на основе дендритных клеток в комплексном лечении больных злокачественными церебральными глиомами. С. Петербург, 2012. 211 с. [Oljushin, V. E., Filatov M. V., Ulitin A. Ju., Bazhanov S. P. Specificheskaja protivopuholevaja immunoterapija na osnove dendritnyh kletok v kompleksnom lechenii bol'nyh zlokachestvennymi cerebral'nymi gliomami. S. Peterburg, 2012. 211 s. In Russian]

13. Олюшин, В. Е. Способ выбора нейроонкологических больных для иммунотерапии. Патент на изобретение РФ № 229763220 апреля 2007 [Oljushin, V. E. Sposob vybora nejroonkologicheskikh bol'nyh dlja immunoterapii. Patent na izobretenie RF № 229763220 aprelja 2007. In Russian]

14. Олюшин, В. Е. Способ лечения глиальных опухолей головного мозга супратенториальной локализации. Патент на изобретение РФ № 255124116 апреля 2015 [Oljushin, V. E. Sposob lechenija glial'nyh opuholej golovnogo mozga supratentorial'noj lokalizacii. Patent na izobretenie RF № 255124116 aprelja 2015. In Russian]

15. Олюшин, В. Е. Способ лечения злокачественных опухолей головного мозга. Патент на изобретение РФ № 219226310 ноября 2002 [Oljushin, V. E. Sposob lechenija zlokachestvennyh opuholej golovnogo mozga. Patent na izobretenie RF № 219226310 nojabrja 2002. In Russian]

16. Олюшин, В. Е. Способ фотодинамической терапии для лечения глиальных опухолей больших полушарий мозга. Патент на изобретение РФ № 231854210 марта 2008 [Oljushin, V. E. Sposob fotodinamicheskoy terapii dlja lechenija glial'nyh opuholej bol'shijh polusharij mozga. Patent na izobretenie RF № 231854210 marta 2008. In Russian]

17. Улитин, А. Ю., Мацко Д. Е., Олюшин В. Е. Нейроэпителиальные опухоли головного мозга С. Петербург, 2014. 443 с. [Ulitin, A. Ju., Macko D. E., Oljushin V. E. Nejrojepitelial'nye opuholi golovnogo mozga S. Peterburg, 2014. 443 s. In Russian]