

ФГБУ РНХИ
им. проф. А.Л. Поленова
Минздрава России;
Петербургский институт
ядерной физики
им. акад. Б.П. Константинова;
СПб Государственный
медицинский университет
им. акад. И.П. Павлова,
Санкт-Петербург

НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ГЛИОМАМИ ПОЛУШАРИЙ БОЛЬШОГО МОЗГА

В.Е. Олюшин, М.В. Филатов, А.Ю. Улитин, Д.М. Ростовцев,
Т.Н. Фадеева, Л.Н. Маслова, Г.В. Папаян

В статье представлены методика и результаты применения новых технологий в лечении злокачественных глиом полушарий большого мозга: специфическая противоопухолевая иммунотерапия на основе аутологичных дендритных клеток (73 пациента), интраоперационная флуоресцентная фотодиагностика и фотодинамическая терапия (105 пациентов), прицельная регуляция трансформирующего фактора роста (TGF- α) в опухоли с использованием препарата трабедерсена (89 больных). Ближайшие и отдаленные результаты подтвердили эффективность данных методов в комплексном лечении пациентов со злокачественными глиомами.

Более половины всех первичных опухолей головного мозга составляют нейроэпителиальные опухоли, причем у 56 % больных они имеют злокачественный характер [1-4]. Большинство авторов, включая нас, используют термин глиомы для большинства данных опухолей, относя к ним только опухоли, исходящие из астроцитов и олигодендроцитов, и, согласно последней классификации ВОЗ (2007 г.) выделяют 4 степени их злокачественности [5]. Последние определяют отдаленный прогноз результатов лечения пациентов. Так, если средняя продолжительность жизни пациентов с диффузной астроцитомой (Grade II) колеблется от 4 до 7 лет, то для больных с анапластической астроцитомой (Grade III) она составляет 2-3 года, а для больных с глиобластомой (Grade IV) – не превышает 9-12 мес.

Стандартное лечение пациентов глиомами головного мозга всегда комплексное и включает хирургию, мегавольтную лучевую терапию и химиотерапевтическое лечение [6-8]. Однако, несмотря на значительный прогресс в диагностике и лечении рака и успехи фундаментальных исследований канцерогенеза, нигде в мире не достигнуто прорыва в результатах лечения злокачественных глиом. По-прежнему средняя продолжительность жизни повсеместно существенно не изменилась на протяжении последних 10 лет. Одной из основных причин этого является невозможность радикального удаления злокачественных глиом из-за их инфильтративного роста и наличия клеток опухоли подчас на значительном расстоянии от основной массы опухоли, а при глиобластомах даже и в другом полушарии мозга. Несомненно, максимально возможная резекция глиомы существенно повышает эффективность адьювантной терапии и увеличивает продолжительность жизни пациентов. Доказано, что объем 1 см³ опухоли составляет 10⁹ клеток, радиохирургическое лечение уменьшает опухоль на 2 порядка до 10⁷ клеток, химиотерапия уменьшает опухоль еще на 2 порядка до 10⁵ клеток. Иммунная система пациента может убить опухоль, состоящую из 10⁴-10⁵ клеток, и поэтому задачей хирургии является максимально возможное удаление опухоли с оставлением не более 1 см³ опухоли. Проведение максимального, близко к тотальному, удаления опухоли во избежание нарастания неврологического дефицита возможно только при обеспечении во время операции идентификации границы опухоль-мозг (нейронавигация, 3-Д-сонография, флуоресцентная диагностика, интраоперационная МРТ, нейрофизиологический мониторинг). Локализация и распространенность опухоли по отношению к проводящим путям мозга определяют возможность ее тотального удаления: при локализации вне трактов тотальное (более 95 %) удаление опухоли возможно у 52 % пациентов, а при поражении трактов оно становится практически невозможным [9-11].

В связи с этим в последние годы интенсивно идет поиск новых методов и технологий лечения данных пациентов после проведения максимально возможного и рационального удаления опухоли. Особое внимание заслуживают такие технологии, как специфическая противоопухолевая иммунотерапия, основанная на использовании аутологичных дендритных клеток, интраоперационная флуоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия, а также поиск путей воздействия на различные звенья роста опухоли.

Специфическая противоопухолевая иммунотерапия в комплексном лечении злокачественных глиом

Активизация специфического и неспецифического противоопухолевого иммунного ответа давно рассматривается как потенциально эффективный путь борьбы с опухолевыми заболеваниями [12]. В настоящее время общепризнано, что заболевание злокачественными опухолями связано с нарушением иммунной системы организма, точнее – иммунологического контроля за онкогенными вирусами или аномальными клетками. На основании этого разрабатываются методы «комплементарной онкотерапии», которые включают взаимоусиливающее лечебное действие традиционных и иммунологических методов. В настоящее время несомненные успехи достигнуты в использовании противоопухолевых вакцин на основе дендритных клеток (ДК), которые являются уникальными антигенпрезентирующими клетками. ДК способны представлять антиген и стимулировать нативные и эффективные Т-клетки, Т-клетки памяти, активировать В и NK-клетки, осуществляя тем самым связь между врожденным и приобретенным иммунитетом, инициируя эффективный иммунный ответ на различные антигены. ДК способны подойти к клеткам опухоли – изолировать антигены опухоли и активировать Т-киллеры. Характерной особенностью ДК в регуляции иммунного ответа является их полифункциональность [13-16].

Материал и метод. В РНХИ им. проф. А.Л.Поленова совместно с лабораторией клеточной биологии Института ядерной физики им. акад. Б.П. Константинова разработан оригинальный способ лечения злокачественных глиом головного мозга на основе аутологичных дендритных клеток, заключающийся в параллельном использовании эндоцитоза при соинкубации опухолевых антигенов с дендритными клетками и принудительного введения внутрь клеток с помощью электропорации [17]. Существенным отличием от аналогов является сочетание представления антигена с помощью дендритных клеток с неспецифической активацией лимфоцитов. Созданная по данному методу вакцина, состоящая из аутологичных дендритных клеток, нагруженных опухолевыми антигенами, в количестве $5 \times 10^{5-7}$ и активированных лимфоцитов в количестве 10^7 , вводилась больному на 6 сутки после операции паравертебрально внутрикожно в межлопаточную область. Объем вводимой суспензии составлял 1-2 мл. Курс лечения составляет 21 день и включает в себя 3 инъекции, повторяемые через 6 дней. Повторные курсы (не менее 3) проводились через каждые 2-3 месяца. Осложнений ни в одном случае не отмечалось. В ряде случаев наблюдались повышение температуры до субфебрильных цифр и легкая гиперемия в месте введения в первые 2-3 дня.

В исследование включены 141 пациент со злокачественными глиомами полушарий большого мозга, оперированные в институте в период с 2000 по 2009 гт. Из них глиобластомы были у 92 больных (65,3%), анапластические астроцитомы – у 49 (34,7%). Средний возраст

пациентов составил 49 лет. В удовлетворительном состоянии поступили 30 (21,3%), в состоянии средней тяжести – 71 (50,3%), в тяжелом состоянии – 40 (28,4%) больных. Всем больным проведено комплексное лечение (хирургия, лучевая терапия, химиотерапия), при этом больные разделены на 2 группы, принципиальным отличием которых было наличие или отсутствие в схеме адьювантного лечения специфической иммунотерапии по нашему методу. В первой группе с проведением иммунотерапии (с ИТ) было 73 (52%) больных, во второй группе без ИТ – 68 (48%) больных. Обе группы больных были репрезентативны по гистологическому диагнозу, полу, возрасту и функциональному статусу.

Результаты. Отдаленными считали результаты комплексного лечения, интерпретируемые не ранее, чем через 6 мес. после выписки больного из стационара. В динамике прослежены 56 больных, из них больных первой группы с иммунотерапией (с ИТ) – 39, второй без иммунотерапии (без ИТ) – 17. По данным нейровизуализации регресс оставшейся части опухоли у пациентов первой группы (с ИТ) отмечен в 28,2 % наблюдений, стабилизация – у 28,2 %, продолженный рост – у 43,6 % больных. Во второй группе больных (без ИТ) результаты значительно хуже: регресс опухоли отмечен всего у 5,9 % больных, стабилизация у 17,6 %, продолженный рост опухоли у 76,5 % пациентов. Функциональный статус больных первой группы (с ИТ) был значительно лучше.

Анализ выживаемости двух групп пациентов (с ИТ и без ИТ) по методу Каплана-Мейера выявил большее увеличение продолжительности жизни больных, у которых в комбинированное лечение включалась специфическая иммунотерапия. Так медиана продолжительности жизни больных первой группы (с ИТ) составила 25 мес., второй (без ИТ) – 15 мес. Медиана безрецидивного периода в первой группе (с ИТ) составила 12 мес., а во второй (без ИТ) всего 8 мес. Средняя продолжительность жизни больных глиобластомами в первой группе (с ИТ) составила 15,4 мес. У больных с анапластическими астроцитомами медиана продолжительности жизни в первой группе (с ИТ) составила 28 мес., во второй (без ИТ) – 16 мес. При тотальном удалении злокачественных глиом медиана продолжительности жизни составила у больных первой группы (с ИТ) – 25 мес., а у больных второй группы (без ИТ) – 19 мес. Выявлено, что применение 1 или 2 курсов иммунотерапии существенно не влияет на продолжительность жизни пациентов. Проведение 3 и более курсов иммунотерапии достоверно увеличивает выживаемость пациентов, при этом медиана выживаемости больных составляет 30 мес. [18-20].

Заключение. Основываясь на полученных клинико-лабораторных данных комплексного лечения пациентов со злокачественными глиомами полушарий большого мозга, включающих оценку клинического состояния, данных динамической нейровизуализации, иммунологического статуса и данных катамнеза, можно сделать вывод, что включение метода специфической противоопухолевой иммунотерапии на основе аутологичных дендрит-

ных клеток способствует улучшению отдаленных результатов лечения данных пациентов.

Флуоресцентная диагностика (ФД) и фотодинамическая терапия (ФДТ)

Флуоресцентная диагностика (ФД) и фотодинамическая терапия (ФДТ) злокачественных глиом является одним из перспективных методов, направленных на увеличение степени тотальности хирургического удаления опухоли путем воздействия на перифокальную зону опухоли, которая подчас при оптическом увеличении представляется неотличимой от мозга, но в которой имеются опухолевые клетки. Методы фотодинамики (ФД) и фотодинамической терапии (ФДТ) основаны на способности ряда лекарственных препаратов (фотосенсибилизаторов) избирательно накапливаться в опухолевой ткани и при взаимодействии с излучением света определенной волны инициировать (в зависимости от длины волны и мощности излучения) два варианта ответа: флуоресценцию либо повреждение и/или разрушение структур опухоли. Доказано, что избирательное накопление ФС в опухоли мозга по сравнению с паренхимой мозга колеблется в широких пределах от 3:1 до 50-60:1 в зависимости от гистоструктур опухоли [21-23].

В РНХИ им. проф. А.Л. Поленова, начиная с 2002 г., разрабатывается метод интраоперационной фотодинамической терапии перифокальной зоны злокачественных глиом полушарий большого мозга [24, 25]. Проведено лечение 105 больным с глиомами за период 2002—2013 гг., которым во время операций осуществлялась фотодиагностика и/или фотодинамическая терапия. Возраст пациентов колебался от 18 до 76 лет. В качестве фотосенсибилизатора для фотодинамической терапии в 93 случаях использовался отечественный препарат группы хлоринов еб 2-го поколения фотодитазин в дозе 1 мг/кг массы тела, в 12 случаях для фотодиагностики препарат группы порфиринов – аласенс. Источником облучения служил опытный образец полупроводникового лазера «Лактус-2,5» мощностью до 2,5 Вт и длиной волны излучения 662 нм. Для диагностики флуоресценции 5-ALA использовался микроскоп Pentero, оснащенный диагностическим светофильтром длиной волны 400 Нм. Для определения флуоресценции фотодитазина использовали микроскоп (Leuca OHS – 1), дооснащенный осветителем синего света.

Контроль объема удаленной опухоли осуществлялся при помощи интраоперационной УЗИ-навигации и фотодиагностики в синем свете. После удаления опухоли в ее ложе помещали моноволоконный гибкий световод от источника оптического излучения с длиной волны 662 нм и проводили облучение световой дозой 120-180 Дж/см².

Наиболее перспективным направлением развития данной методики является объединение фотодиагностики и ФДТ во время проведения одного оперативного вмешательства и однократного использования фотосенсибилизатора. В институте совместно с СПбГМУ им. акад.

И.П. Павлова разработан метод проведения ФД и ФДТ отечественным фотосенсибилизатором «Фотодитазин», который обладает удовлетворительным флуоресцентным эффектом. Длительность проведения фотодинамической терапии определялась по эффекту фотовыцветания. После удаления опухоли в режиме фотодиагностики определялась флуоресценция фотодитазина в перифокальной зоне опухоли, после чего проводилась фотодинамическая терапия ложа рассеянным лазерным пучком длиной волны 662 нм, через 5 мин облучение прерывалось, после чего вновь проводилась фотодиагностика. При исчезновении флуоресценции ФДТ далее не проводилась, при выявлении очагов флуоресценции они подвергались прицельной ФДТ вплоть до их исчезновения.

Результаты. Осложнений, связанных с введением фотосенсибилизаторов и последующим дальнейшим интраоперационным облучением, не отмечалось. Проведение фотодинамической терапии является обоснованным при удалении опухолевой ткани близкому к тотальному. Катамнез прослежен у 62 больных в сроки от 6 мес до 8 лет. На данный момент живы 38 больных, умерли – 24. Продолжительность жизни умерших больных глиобластомами после операции составила 12,2 мес, а у живущих больных – 18,9 мес [26, 27].

Заключение. Фотодиагностика и фотодинамическая терапия являются перспективным методом в комплексном лечении злокачественных глиом, позволяющим увеличить безрецидивный период. Наиболее целесообразным представляется проведение фотодиагностики и фотодинамической терапии во время одного оперативного вмешательства с использованием препарата фотодитазина.

Концепция прицельной регуляции трансформирующего фактора роста TGF-β2

Сверхэкспрессию трансформирующего фактора роста (TGF-β2) в злокачественных глиомах определяют 4 ключевых механизма роста опухоли: иммуносупрессия, инвазирование и метастазирование, ангиогенез, а также пролиферация [28, 29]. Уровень концентрации TGF-β2 в опухоли коррелирует со стадией и инвазивностью опухолевого процесса и имеет высокую прогностическую ценность в отношении исхода заболевания. В более чем 95 % глиом высокой степени злокачественности (III, IV ст. злокачественности) отмечается высокий уровень TGF-β2 [30, 31].

Угнетение трансформирующего фактора роста опухоли представляет собой многообещающий мультимодальный метод лечения пациентов, приводящий к восстановлению подавленного опухолевым процессом иммунного ответа, угнетению опухолевого роста и опухолевой инвазии. Трабедерсен (AP12009) является синтетическим препаратом олигодезоксинуклеотиды комплементарным участкам РНК гена TGF-β2, снижающим его уровень в опухоли и улучшающим перспективы лечения пациентов [32].

В 2010 г. было завершено многонациональное, многоцентровое, открытое, активно контролируемое, рандомизированное, параллельно групповое исследование II b фазы у взрослых пациентов с подтвержденной гистопатологическим исследованием анапластической астроцитомы (АА) и вторичной глиобластомы (ГБЛ), в котором участвовало нейроонкологическое отделение ФГБУ РНХИ им. проф. А.Л. Поленова.

Методика. Инфузия трабедерсена (AP12009) в опухолевую ткань и прилегающую паренхиму мозга осуществлялась через систему конвекционной доставки со скоростью 4 мл/мин в концентрации 10 мкМ в одной серии пациентов и 80 мкМ – в другой репрезентативной группе на протяжении 7-дневного цикла с недельными перерывами в течение 21 недели. Высокоинтенсивная микроперфузия проводилась через внутриопухолевый катетер, соединенный с портативным инфузионным насосом через имплантированную подкожную систему (порт), что позволяло проводить лечение амбулаторно. Контрольная группа состояла из пациентов с АА и ГБЛ, которые получали стандартное химиотерапевтическое лечение (Темозоломид или РСВ).

Результаты. Пролечено 134 пациента (95 с глиобластомой, 39 – с анапластической астроцитомой); 40 больных получали внутриопухолевую микроперфузию препарата трабедерсена в дозе 10 мкМ, 49 – в дозе 80 мкМ. 45 больных контрольной группы получали стандартное химиотерапевтическое лечение темозоломидом или РСВ (прокарбазин, CCNU и винкристин). Годовая выживаемость больных с АА, получавших внутриопухолевую микроперфузию препарата трабедерсена в дозе 10 мкМ, составила 92 %, при стандартной химио-

терапии – 67 %, 2-х летняя – соответственно 83 % и 42 %, 3-летняя выживаемость – 58 % и 42 %, 4-летняя выживаемость пациентов основной группы составила 40 %, а больных контрольной группы – 25 %. У больных со вторичными ГБЛ, получавших внутриопухолевую микроперфузию трабедерсена в дозе 10 мкМ, годовая выживаемость составила 40 %, также как и у больных контрольной группы, а 4-х летняя выживаемость при внутритканевой перфузии трабедерсена достигнута у 40 % больных, а в контрольной группе – у 13 %. Введение трабедерсена в дозе 80 мкМ оказалось менее эффективным, чем в дозе 10 мкМ [33].

Завершенное рандомизированное исследование показало, что длительная внутриопухолевая микроперфузия препарата трабедерсена (AP12009), снижающего уровень трансформирующего фактора роста (TGF-β2) в опухоли, в дозе 10 мкМ является высокоэффективным и безопасным методом лечения больных злокачественными глиомами головного мозга, позволяющим улучшить отдаленные результаты их лечения, и что данная методика нуждается в дальнейшем развитии.

Можно заключить, что лишь новые подходы к решению проблем лечения больных злокачественными глиомами могут коренным образом улучшить отдаленные результаты. Наиболее перспективными представляются методы специфической противоопухолевой иммунотерапии на основе антиген-представляющих клеток, интраоперационная фотодинамическая терапия, молекулярно-генетические исследования опухоли для разработки таргетной химиотерапии, которые необходимо проводить в тесной кооперации нейрохирургов, онкологов и радиологов.

Литература

1. Зозуля Ю.А. Глиомы головного мозга. – Киев, 2007. – 632 с.
2. Улитин А.Ю. Эпидемиология первичных опухолей головного мозга среди населения крупного города и пути совершенствования организации медицинской помощи больным с данной патологией: Дис...канд.мед.наук / А.Ю.Улитин. – СПб, 1997.
3. Алексеев А.Г. Социально-гигиенические характеристики заболеваемости первичными опухолями ЦНС в республике Татарстан: Дис...канд.мед.наук / А.Г.Алексеев. – СПб, 2005.
4. Горенштейн А.Е. Эпидемиологические аспекты первичных опухолей головного мозга и вопросы организации нейроонкологической помощи в Калининградской области: Дис...канд.мед.наук / А.Е. Горенштейн. – СПб, 2009.
5. WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System / Ed. by D.N.Louis, H.Ohgaki, O.D.Wiestler, W.K.Cavenee. – Lyon: IARS. – 2007.
6. Bernstein M., Berger M.S. Neuro-Oncology the Essentials. – New York, 2000. – P.495.
7. Коновалов А.Н., Потанов А.А., Лошаков В.А. и соавт. Стандарты, рекомендации и опции в лечении глиальных опухолей головного мозга у взрослых. Москва, 2005. – 30 с.
8. Мартынов Б.В. с соавт. Влияние вида и объема хирургического вмешательства на течение послеоперационного периода у больных глиальными опухолями // Бюллетень Сибирской медицины. – 2008. – 5. – С.231-236.
9. Berger M.S. Surgical Resection strategies for optimizing glioma removal// Abstracts The 3rd Quadrennial Meeting of the World Federation of Neuro-Oncology. May 11-14, 2009 Pacifico Yokohama, Japan. – P.65.
10. Takabashi J.A. Adult Brain Tumour// Abstracts The 3rd Quadrennial Meeting of the World Federation of Neuro-Oncology. May 11-14, 2009 Pacifico Yokohama, Japan. – P.79.
11. Carrabba G., Bertani G., Castellano A. et al. Role of DTI Fiber tracking in predicting the extent of Resection in glioma surgery // Abstracts The 3rd Quadrennial Meeting of the World Federation of Neuro-Oncology. May 11-14, 2009 Pacifico Yokohama, Japan. – P.67.

12. Гранов А.М., Молчанов О.Е. Канцерогенез и иммунобиология опухоли. Фундаментальные и клинические аспекты // Вопросы онкологии. – 2008. – 4. – С.407.
13. Cho D-Yang, Yang W.K, Lee H.C. et al. Adjuvant immunotherapy with whole-cell lysate Dendritic Cell Vaccine for Glioblastoma Multiforme: A Phase II Clinical Trial // World Neurosurgery. – 2012. – 77 – (5,6) – P. 736-744.
14. Yoshida S, Morii K, Watanabe M. et al. The generation of antitumor cells using dendritic cells from the peripheral blood of patients with malignant tumor // Cancer immunol immunother. – 2001. – Vol.50. – P. 321-327.
15. Perajule P, Sloan A.E. Dendritic cell-based immunotherapy of malignant gliomas // Cancer invest. – 2004. – 22 – P. 405-416.
16. Карякин Н.Н., Медяник И.А., Дыдыкин А.В. и др. Некоторые результаты использования фотодинамической терапии и иммунотерапии в комплексном лечении больных злокачественными опухолями головного мозга // Российский нейрохирургический журнал им. проф. А.Л. Поленова. – 2013. – Том V, № 1. – С. 5-11.
17. Патент на изобретение № 2192263 «Способ лечения злокачественных опухолей головного мозга» 10 ноября 2002 г., приоритет от 17.08.2000 г. Авторы: Г.С.Тиглиев, В.Е.Олюшин, М.В.Филатов, О.В.Острейко.
18. Олюшин В.Е. Комплексное лечение больных злокачественными глиомами полушарий большого мозга // 7 Международный симпозиум «Новые технологии в нейрохирургии». – СПб, 2004. – Материалы симпозиума. – С.164-165.
19. Олюшин В.Е., Бажанов С.П., Улитин А.Ю., Филатов М.В. Отдаленные результаты применения специфической противоопухолевой вакцины в комплексном лечении больных со злокачественными глиомами супратенториальной локализации // Российский нейрохирургический журнал им.проф.А.Л.Поленова. – 2009. – Том 1, № 2. – С. 58-64.
20. 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. – СПб, 2012.–211 с.
21. Kostron H. Combination of “FOSCAN” mediated fluorescence guided resection and photodynamic treatment as new therapeutic concept for malignant brain tumors. // Medical Laser Application. – 2006. – Vol.21.- P.285-290.
22. Boyle R.W. Structure and biodistribution relationships of photodynamic sensitizers // Photochem. Photobiol. – 1996. – Vol.64, №3. – P.469-485.
23. Muller P.J. Photodynamic therapy of brain tumor – a work in progress // Laser in Surgery and Medicine. – 2006. – Vol.38, №5. – P.384-389.
24. Олюшин В.Е. с соавт. Новый способ фотодинамической терапии в комплексном лечении глиальных опухолей головного мозга // Российский биотерапевтический журнал. – 2007. – Т.6, № 1. – С.23.
25. Олюшин В.Е., Ростовцев Д.М. Обоснование и опыт применения фотодинамической терапии (ФДТ) и фотодиагностики (ФД) в лечении глиальных опухолей головного мозга // Фотодинамическая терапия и флуоресцентная диагностика. – Сборник научных трудов. – СПб, 2011. – С.191-202.
26. Олюшин В.Е., Ростовцев Д.М., Яковенко И.В., Бурнин К.С. и др. Последовательное применение фотодиагностики и фотодинамической терапии в лечении больных опухолями глиального ряда (опыт применения) // Российский нейрохирургический журнал имени профессора А.Л.Поленова. – 2013 г. – Том V. Специальный выпуск. – С. 206.
27. Ростовцев Д.М., Олюшин В.Е., Папаян Г.В. и др. Фотодиагностика и фотодинамическая терапия в хирургии церебральных глиом. Опыт применения // Российский нейрохирургический журнал имени профессора А.Л.Поленова. – 2012. – Том IV, № 4. – С. 33-37.
28. Jachimczak P, Bogdahn U, Schneider J. et al. The effect of transforming growth factor-beta2-specific phosphorothioate-anti-sense oligodeoxynucleotides in reversing cellular immunosuppression in malignant glioma // J.Neurosurg. – 1993. – Vol.78. – P.944-951.
29. Jachimczak P, Hessdorfer B, Fabel-Schulte K. et al. Transforming growth factor-beta-mediated autocrine growth regulation of gliomas as detected with phosphorothioate antisense oligonucleotides // Int. J.Cancer. – 1996. – Vol.65. – P.332-337.
30. Fontana A, Bodmer S, Frei K. et al. Expression of TGF-beta2 in human glioblastoma: a role in resistance to immune rejection? // CIBA Found Symp. – 1991. – Vol.157.– P.232-241.
31. Maxwell M, Galapopoulos T, Neville-Golden J. et al. Effect of the expression of transforming growth factor-beta2 in primary human glioblastomas on immunosuppression and loss of immune surveillance // J. Neurosurg. – 1992. – Vol.76. – P.799-804.
32. Schlingensiepen K.H., Schlingensiepen R, Steinbrecher A. et al. Targeted tumor therapy with the TGF-beta2 antisense compound AP 12009 // Cytokine Growth Factor Rev. – 2006. – Vol.17. – P.129-139.
33. Bogdahn U, Hau P, Stockhammer G, Oliusshine V. et al. Targeted therapy for high-grade glioma with the TGF-beta2 inhibitor trabedersen: results of a randomized and controlled phase IIb study // Neuro-Oncology Advance Access October 27, 2010. – P.1-11.