

ВНУТРИПЕРИКАРДИАЛЬНАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ ОПУХОЛЕВЫХ ПЕРИКАРДИТОВ

К. С. Титов*, С. М. Волков*, И. Ж. Шубина*, М. В. Киселевский*, В. Ю. Сельчук*,
А. Н. Грицай*, А. К. Антонов

*Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина РАМН, г. Москва

**Городская клиническая больница № 81 г. Москвы

Ключевые слова: опухолевый перикардит, интерлейкин-2, аллогенные ЛАК-клетки, внутривнутриперикардальная иммунотерапия

Keywords: lung cancer, breast cancer, ovarian cancer, malignant pericardial effusions, interleukin-2, LAK-cells, intrapericardial immunotherapy

Введение

ОП обычно возникает поздно и является следствием прогрессирования опухолевого процесса (до 36 %), поэтому перикардит редко возникает как первый признак онкологического заболевания. Наиболее часто ОП возникает при раке легкого, что составляет (30–35 %) и раке молочной железы (до 25 % случаев) [1,5]. ОП также наблюдается при гемобластозах, злокачественной мезотелиоме плевры, раке шейки матки и злокачественных новообразованиях желудочно-кишечного тракта [3, 10].

Эти пациенты, несмотря на плохой прогноз, нуждаются в лечении, поскольку почти в половине случаев перикардальный выпот может быстро привести к тампонаде сердца [3, 7].

В настоящее время существует четыре основных методов лечения ОП: перикардоцентез, внутривнутриперикардальная склеротерапия, системная химиотерапия, которая наиболее часто применяется для химиочувствительных опухолей, а также хирургическое лечение. Выбор медицинской помощи при ОП зависит от нескольких факторов: общее состояние пациента, гемодинамические расстройства, доступность метода лечения, распространенность и гистологические особенности опухоли [5, 7, 9].

Основными показаниями для перикардоцентеза является угроза развития тампонады сердца, обусловленная накоплением жидкости в полости перикарда. Эта процедура имеет также важное диагностическое значение, особенно у пациентов без подтвержденного диагноза [2].

У больных с перикардальными выпотами проводится также перикардотомия, эффективная в предотвращении рецидивов [6, 10].

Данные о роли системной химиотерапии в лечении ОП весьма ограничены, однако, есть основания предполагать, что цитостатическая терапия может быть эффективной при химиочувствительных опухолях, таких как рак молочной железы и рак яичников [3, 7, 10].

Несмотря на значительный опыт использования склерозирующих агентов в лечении злокачественных выпотов их применение у пациентов с ОП весьма ограничено [6].

Много и других агентов использовались для инициации перикардального склероза, включая цисплатин, блеомицин, митомицин С, тальк и радиоактив-

ное золото. Однако оценить их эффективность трудно, потому что использование этих веществ было описано, как правило, в единичных случаях [4, 5, 6, 10].

Существует небольшое количество клинических исследований с использованием внутривнутриперикардального введения цитокинов, прежде всего интерлейкина-2 и лимфокин-активированных киллерных клеток (ЛАК), выделенных из плеврального экссудата больного. В частности, U. Toh [8] с соавторами на 4 больных со злокачественным перикардальным выпотом была продемонстрирована клиническая эффективность и хорошая переносимость данного метода. Единственным побочным эффектом была лихорадка 1 степени. Объективный ответ, включая и другие исследования, на внутривнутриперикардальную иммунотерапию ОП составил 96 % [11].

Эти результаты позволяют полагать, что внутривнутриперикардальная иммунотерапия высокоэффективна и безопасна для лечения опухолевых перикардитов.

Цель исследования

Сравнительная оценка клинической эффективности и переносимости применения внутривнутриперикардальной ИЛ-2/ЛАК- и ИЛ-2-иммунотерапии при опухолевых перикардитах.

Материалы и методы

С 1996 по 2009 г. 38 пациентам с различными злокачественными опухолями по поводу метастатического экссудативного перикардита была проведена внутривнутриперикардальная иммунотерапия с использованием аутологичных ЛАК-клеток, генерированных их лимфоцитов перикардального экссудата больного в комбинации с рекомбинантным ИЛ-2 (Ронколейкин, «Биотех», Россия) (23 пациента) и в монорежиме только с ИЛ-2 (15 пациентов).

У 16 (42,1 %) — при раке молочной железы (РМЖ), 14 (36,8 %) немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ), 7 (18,5 %) — рак яичников (РЯ) и у 1 (2,6 %) был обусловлен прогрессированием мезотелиомы плевры (МПл), подтвержденной иммуногистохимическим исследованием. Исследуемая группа пациентов включала 14 женщин и 9 мужчин, в возрасте от 34 до 72 лет. Состояние больных к моменту проведения иммунотерапии у всех расценено как средней тяжести. До начала внутривнутриперикардальной иммунотерапии

все пациенты, получали соответствующее комбинированное или комплексное лечение, как правило хирургическое в комбинации с химио-, гормоно-, таргетной или радиотерапией. Перед началом иммунотерапии из полости перикарда удалялось от 300—1000 мл серозного, серозно-геморрагического или геморрагического экссудата. Во всех 38 случаях до проведения иммунотерапии выполнялось цитологическое исследование перикардиального выпота.

Для проведения внутривнутриперикардиальной иммунотерапии пораженная полость перикарда катетеризировалась по Марфану под местной анестезией 0,5 % раствором новокаина эластичным катетером на срок 5 дней. Пункцию перикарда осуществляли в надчревной области слева под мечевидным отростком. Иглу вводили на глубину 1,5 см, затем ее направляли круто вверх параллельно передней грудной стенке и вводили на глубину 3 см, при этом ощущалось прохождение наружного листка перикарда и игла оказывалась в полости сердечной сорочки, сохраняли дренаж проведенный через иглу в полости перикарда для повторных эвакуаций экссудата и введений лекарств. Для дренирования полости перикарда использовали набор «Плеврокан» (фирма «V. Braun», США), наружный конец которого с момента установки подшивался и фиксировался к коже надчревной области. Полость перикарда с первого дня лечения и далее через день максимально осушали, после чего в нее через катетер вводили биопрепараты по схеме: Ронколейкин («Биотех», Россия) по 1 млн. МЕ, разведенный на 10 мл физ. раствора ± ЛАК по 100—120 млн клеток, также разведенных на 10 мл физ. раствора в 1—5 дни лечения. Ронколейкин и ЛАК клетки вводили в пораженную полость перикарда поочередно медленно. На цитологическое исследование экссудат отправляли до начала иммунотерапии, в середине курса и по его окончании. После 5—7 введения на 5—7 день внутривнутриперикардиального лечения «Плеврокан» подвергался удалению, накладывалась герметичная асептическая повязка. Контрольное ЭХО-кардиографическое или ультразвуковое исследование перикарда проводили после окончания курса иммунотерапии, через 1 месяц и далее в динамике каждые 3 месяца, в течение жизни больного.

Клетки опухолевого экссудата окрашивали гематоксилин-эозином. Визуализацию и получение фотоснимков осуществляли с помощью системы Axio-Vision 4 (Carl Zeiss, Германия).

Статистическую обработку материала осуществляли при помощи программного пакета WINMDI 2.8.

**Клиническая эффективность
внутриперикардиальной
ИЛ-2/аллоген.ЛАК-иммунотерапии
при опухолевых перикардитах**

По поводу ОП 23 пациентам была проведена внутривнутриперикардиальная иммунотерапия с использованием рекомбинантного интерлейкина-2 (Ронколейкин «Биотех», Россия) и аллогенных (донорских) ЛАК-клеток.

У 9 больных (39,1 %) — перикардит был проявлением опухолевой диссеминации НМРЛ, у 9 пациентов (39,1 %) РМЖ, у 4 (17,4 %) РЯ и у 1 пациента (4,4 %) ОП был обусловлен прогрессированием мезотелиомы плевры. Данная группа пациентов включала 18 мужчин и 16 женщин, в возрасте от 40 до 73 лет.

Цитологическое исследование проводилось у всех больных ОП до начала внутривнутриперикардиальной иммунотерапии, а также в конце лечения на 5—7 дни. В перикардиальном выпоте до лечения выявлялось, как правило, значительное количество опухолевых клеток и небольшое количество зрелых лимфоцитов (1—3 в поле зрения). В конце лечения у большинства больных опухолевые клетки отсутствовали, в экссудате опухолевые клетки обнаруживались только у 1 пациента с аденокарциномой легкого (НМРЛ) не ответившего на данное лечение, что коррелировало с неэффективностью иммунотерапии.

При проведении внутривнутриперикардиальной ИЛ-2/аллоген.ЛАК-иммунотерапии 23 больным с ОП полный эффект был отмечен у 18 пациентов (78,1 %), частичный эффект (наличие небольшого количества жидкости в перикарде) у 4 пациентов (17,3 %). В 1 (4,3 %) случае зарегистрировано отсутствие эффекта. Суммарная эффективность внутривнутриперикардиальной ИЛ-2/ЛАК-иммунотерапии составила 95,4 %. Повторное накопление выпота в перикарде отмечено у 2 (8,6 %) больных в сроки от 6 до 12 месяцев после лечения (табл. 1).

Внутриперикардиальная ИЛ-2/аллоген.ЛАК-иммунотерапия в целом хорошо переносима и практически не вызывала у больных побочных эффектов, за исключением явлений умеренной гипертермии, которая легко купировалась антипиретиками и расценивалась как проявление стимуляции противоопухолевого иммунитета.

Таким образом, внутривнутриперикардиальная ИЛ-2/аллоген.ЛАК-иммунотерапия, у больных с метастатическим экссудативным плевритом, показала высокую эффективность (95,7 %) и не сопровождалась токсичностью. Клинический эффект у всех больных подтверждался эхокардиографией и ультразвуковым исследованием и был обусловлен лизисом опухолевых клеток аллогенными лимфокин-активированными киллерами.

Таблица 1

Клиническая эффективность внутривнутриперикардиальной ИЛ-2/аллоген.ЛАК-иммунотерапии опухолевых перикардитов

Основной диагноз	Количество больных	Клинический эффект			
		Полный	Частичный	Общий	Без эффекта
НМРЛ	9 (39,1 %)	6 (26,0 %)	2 (8,7 %)	8 (34,8 %)	1 (4,4 %)
РМЖ	9 (39,1 %)	8 (34,8 %)	1 (4,3 %)	9 (39,1 %)	0
РЯ	4 (17,4 %)	2 (8,7 %)	2 (8,6 %)	4 (17,4 %)	0
МПл	1 (4,4 %)	1 (4,4 %)	0	1 (4,4 %)	0
Всего	23 (100 %)	18 (78,2 %)	4 (17,4 %)	22 (95,7 %)	1 (4,4 %)

**Клиническая эффективность
внутриперикардиальной
ИЛ-2-иммунотерапии
при опухолевых перикардитах**

Таблица 2

**Клиническая эффективность внутриперикардиальной
ИЛ-2-иммунотерапии опухолевых перикардитов**

Основ- ной ди- агноз	Количе- ство больных	Клинический эффект			
		Полный	Частич- ный	Общий	Без эф- фекта
РМЖ	7 (46,7 %)	5 (33,5 %)	2 (13,3 %)	7 (46,7 %)	0
НМРЛ	5 (33,3 %)	1 (6,6 %)	2 (13,3 %)	3 (20,0 %)	2 (13,3 %)
РЯ	3 (20 %)	2 (13,4 %)	1 (6,6 %)	3 (20,0 %)	0
Всего	15 (100 %)	8 (53,5 %)	5 (33,2 %)	13 (86,7 %)	2 (13,3 %)

По поводу ОП 15 пациентам была проведена внутриперикардиальная иммунотерапия с использованием рекомбинантного интерлейкина-2 (Ронколейкин «Биотех», Россия).

У 7 больных (46,7 %) — перикардит был проявлением опухолевой диссеминации у 5 пациенток (33,3 %) раком молочной железы, у 7 (46,7 %) при немелкоклеточном раке легкого и у 3 (20 %) был обусловлен прогрессированием рака яичников. Исследуемая группа пациентов включала 10 женщин и 5 мужчин, в возрасте от 40 до 73 лет. Состояние у всех больных к моменту проведения иммунотерапии было расценено как средне тяжелое. До начала внутриперикардиальной иммунотерапии все пациенты, получали соответствующее комбинированное или комплексное лечение, как правило хирургическое в комбинации с химио-, гормоно- или радиотерапией. Перед началом иммунотерапии из полости перикарда удалялось от 300-1000 мл серозного, серозно-геморрагического или геморрагического экссудата.

Для проведения иммунотерапии полость перикарда также под местной анестезией дренировалась и катетеризировалась на 7—10 дней. Для этой цели использовали набор «Плеврокан» (В. Braun, США). Перед введением препарата полость перикарда максимально осушалась. Ронколейкин вводился в пораженную полость перикарда в дозе 0,5—1 млн МЕ (0,5—1 мг) в 10 мл физиологического раствора на 1—5 и 8—9 сутки (суммарная доза — 5—7 млн МЕ). Контрольные эхокардиографию или УЗИ перикарда проводили после иммунотерапии, а также через 1 месяц и далее в динамике через каждые 3 месяца. Цитологическое исследование проводилось у всех 15 больных с ОП до начала внутриперикардиальной ИЛ-2-иммунотерапии, но не всегда в конце лечения по причине отсутствия экссудации. В перикардиальном выпоте до лечения выявлялось, как правило, значительное количество опухолевых клеток и небольшое количество зрелых лимфоцитов (1—3 в поле зрения). В конце лечения у большинства больных опухолевые клетки отсутствовали, в экссудате опухолевые клетки обнаруживались только у 2 пациентов с НМРЛ, что и напрямую коррелировало с не эффективностью данного вида иммунотерапии. При проведении внутриперикардиальной ИЛ-2-иммунотерапии 15 больным с ОП полный эффект отмечен у 8 пациентов (53,5 %), частичный эффект (наличие небольшого количества жидкости в перикарде) у 5 пациентов (33,2 %). В 2 (13,3 %) случае зарегистрировано отсутствие эф-

Таблица 3

**Общая клиническая эффективность внутриперикардиальной
иммунотерапии у больных с опухолевыми перикардитами**

Общая эффективность	Всего (n = 38)
Полная ремиссия	26 (68,4 %)
Частичная ремиссия	9 (23,7 %)
Общий эффект	35 (92,1 %)
Без эффекта	3 (7,9 %)

фекта. Суммарная эффективность внутриперикардиальной ИЛ-2-иммунотерапии составила 86,7 %. Повторное накопление выпота в перикарде отмечено у 1 (6,6 %) больного НМРЛ через 3 месяца после внутривидового лечения (табл. 2).

Внутриперикардиальная ИЛ-2-иммунотерапия хорошо переносима и практически не вызывала у больных побочных эффектов, за исключением явлений умеренной гипертермии, которая легко купировалась антипиретиками.

Общая ее эффективность составила 86,7 %. Клинический эффект у всех больных подтверждался эхокардиографией и ультразвуковым исследованием. Данный вид иммунотерапии был хорошо переносим и практически не вызывал побочных эффектов, за исключением умеренной температурной реакции у некоторых пациентов. Клинические эффекты ИЛ-2/ЛАК-иммунотерапии, обусловлены лизисом опухолевых клеток аутологичными лимфокин-активированными киллерами.

Учитывая высокую общую клиническую эффективность (92,1 %) (табл. 3) и хорошую переносимость, внутриперикардиальная иммунотерапия при опухолевых перикардитах, может рассматриваться как один из этапов комбинированного и (или) комплексного лечения больных с диссеминированными злокачественными новообразованиями.

Резюме: Опухолевые перикардиты (ОП) наиболее часто сопровождают течение рака легкого, рака молочной железы, гемабластозов и рака яичников и являются жизнеугрожающими осложнениями опухолевого процесса, вызывая тампонаду сердца. Системная противоопухолевая химиотерапия не всегда вызывает длительные ремиссии, а также сопровождается выраженными побочными эффектами. Внутриперикардиальная иммунотерапия ОП интерлейкином-2 (ИЛ-2) в комбинации с аллогенными (донорскими) лимфокин-активированными киллерами (ЛАК), которые по своему иммунофенотипу

соответствуют активированным лимфоцитам и ИЛ-2 в монорежиме характеризуется высокой эффективностью и хорошей переносимостью. Объективный эффект данного лечения составил 95,7 % и 86,7 % соответственно. Предложенный вид биотерапии может рассматриваться как один из этапов комплексного лечения данной категории больных, имеет хорошую переносимость и улучшает качество их жизни.

Abstract: Malignant pericardial effusions often arise in patients with lung cancer, breast cancer and ovarian cancer which is considered to be a dangerous complication of tumor. Intrapericardial chemotherapy is ineffective in generally and causes side effects. Here we show that intrapericardial IL-2/lymphokine activated killers (LAK) and interleukin-2 (IL-2) immunotherapy demonstrated the high efficacy in threatment of ovarian cancer patients with malignant pericardial effusions. The objective effect was 95,7 % and 86,7 % accordingly. These results indicates that intrapericardial immunotherapy might be one of the stages of combined treatment of such group of patients. The suggested type of biotherapy increases the survival and life quality of patients.

Список литературы

1. Buzaid A. C., Garewal H. S., Greenberg B. R. Managing malignant pericardial effusion // West J. Med. — 1989. — Vol. 150(2). — P. 174—179.
2. Cornily J. C., Pennec P. Y., Castellant P. et al. Cardiac tamponade in medical patients: a 10-year follow-up survey // Cardiology. — 2008. — Vol. 111(3). — P. 197—201.
3. Kainuma S., Masai T., Yamauchi T., Takeda K., Ito H., Sawa Y. Primary malignant pericardial mesothelioma presenting as pericardial constriction. // Ann Thorac Cardiovasc Surg. — 2008. — Dec;14(6). — P. 396—398.
4. Kaira K., Mor M. Intrapericardial Instillation of Mitomycin C in Recurrent Cardiac Tamponade due to Malignant Pericardial Effusion // Clinical Oncology. — 2006. — Vol. 18. Issue 6. — P. 506.
5. Keane D., Jackson G. Managing recurrent malignant pericardial effusions // BMJ, Sep 1992; 305. — P. 729—730.
6. Lestuzzi C., Lafaras C., Bearz A. Malignant pericardial effusion: sclerotherapy or local chemotherapy? // British Journal of Cancer. — 2009. — 101. — P. 734—735.
7. Maisch B., Karatolios K. New possibilities of diagnostics and therapy of pericarditis // Internist (Berl). — 2008. — Vol. 49(1). — P. 17—26.
8. Toh U., Fujii T., Seki N., Niiya F., Shirouzu K., Yamana H. Characterization of IL-2-activated TILs and their use in intrapericardial immunotherapy in malignant pericardial effusion. — 2006. — Vol. 55(10). — P. 1219—1227.
9. Vaitkus P. T., Herrmann H. C., LeWinter M. M. Treatment of malignant pericardial effusion // JAMA. — 1994. — Vol. 6;272(1). — P. 59—64.
10. Verleye L., Thomakos N., Edmondson R. J. Recurrent cervical cancer presenting as malignant pericarditis: case report and review of the literature // Eur. J. Gynaecol. Oncol. — 2009. — Vol. 30(2). — P. 193—195.
11. Ueno Y., Kohgo Y., Sasagawa Y., Kanisawa Y., Nojiri S., Mahara K., Niitsu Y., Maekawa S., Oguma K., Urushizaki I. A case of pericarditis carcinomatosa showing good response following local transfer of lymphokine-activated killer (LAK) cells. Gan To Kagaku Ryoho. 1987 Aug; 14(8): P. 2579—2582.

Контактная информация

Титов Константин Сергеевич — доцент кафедры онкологии ФУВ РГМУ, хирург-онколог отделения биотерапии опухолей НИИ КО РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. 115478, г. Москва, Каширское шоссе, 24. E-mail: ks-titov@mail.ru