

DOI:10.18027 / 2224-5057-2017-7-3-57-61

Современная тактика лечения опухолевых перикардитов

К. С. Титов¹, М. В. Киселевский²

¹ ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр» ДЗ г. Москвы

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава РФ

Резюме: Опухолевый перикардит у онкологических больных развивается на поздних стадиях и в 95% случаев обусловлен метастазами при раке легкого, при раке молочной железы, при гемобластозах и при раке органов желудочно-кишечного тракта. Злокачественный выпот в полости перикарда в половине случаев приводит к тампонаде сердца и смерти больного. На сегодняшний день в онкологии актуальной задачей является поиск оптимально эффективного и низкотоксичного лечения канцероматоза перикарда и опухолевого перикардита. Одним из эффективных методов лечения данной сложной категории онкологических больных является внутривнутриперикардальная ИЛ-2-иммунотерапия.

Ключевые слова: опухолевый перикардит, химиотерапия, склеротерапия, иммунотерапия

Введение

Опухолевый перикардит (ОПк) у онкологических больных, как правило, развивается на поздних стадиях заболевания и в подавляющем большинстве случаев обусловлен метастазами различных злокачественных новообразований вследствие прогрессирования опухолевого процесса: при раке легкого – в 44% случаев, при раке молочной железы – в 20%, при гемобластозах (в основном при лимфомах) – в 10% и при раке органов желудочно-кишечного тракта – в 7% случаев. Наличие злокачественного выпота в полости перикарда у половины пациентов приводит к тампонаде сердца и смерти. Поиск новых, более безопасных и эффективных методов лечения опухолевого перикардита остается весьма актуальной задачей современной онкологии.

Эпидемиология и патогенез опухолевого перикардита

Опухолевый перикардит – это образование экссудата в полости перикарда, вызванное его первичным или вторичным опухолевым поражением (злокачественные опухоли сердца, врастание рака легкого или метастазы рака). Из всех перикардитов 55% приходится именно на ОПк [11, 13]. ОПк в 95% случаев имеет вторичный характер и обусловлен метастазами различных злокачественных новообразований: в 44% случаев – раком легкого, в 20% – раком молочной железы, в 10% – гемобластозами (в основном лимфомами) и в 7% – раком органов желудочно-кишечного тракта. Первичные злокачественные опухоли перикарда и сердца относительно редки [3]. Только у 5–10% пациентов, умерших от диссеминированного опухолевого процесса, при аутопсии выявляют метастазы в сердце и перикард, клинически выраженный опухолевый экссудативный перикардит встречаются гораздо реже.

Несмотря на то, что злокачественный выпот в полости перикарда возникает редко, он имеет большое значение в клинике, поскольку может привести к острой тампонаде сердца и смерти больного [3, 11, 17, 20, 30].

Из всех причин, приводящих к перикардиту, именно метастазы злокачественных новообразований являются лидирующими (36%), из них 71% составляют аденокарциномы. Наиболее часто опухолевый перикардит возникает при раке легкого, что составляет примерно 30%, на втором месте следует рак молочной железы (25% случаев). Гемобластозы (лимфомы и лейкозы) составляют третью по частоте группу больных с опухолевыми перикардитами (15% случаев) [2, 5, 8, 31].

ОПк обычно возникает поздно и является следствием прогрессирования опухолевого процесса, поэтому перикардит редко является первым признаком онкологического заболевания. Прогноз у пациентов с наличием ОПк плохой [2, 11, 13, 16].

Поскольку вместимость перикардиальной полости весьма ограничена, острое накопление перикардиального экссудата в 44% случаев приводит к тампонаде сердца, что при не оказанной своевременно медицинской помощи ведет к гибели больного [2, 15, 24, 31].

Наиболее высокоинформативными для диагностики ОПк являются эхокардиография, КТ и ПЭТ, которые имеют точность более 95%, с последующим перикардоцентезом и цитологическим исследованием полученного экссудата [31]. Результаты цитологических исследований дают положительный результат у 90% пациентов с ОПк, а перикардиальная биопсия имела чувствительность всего лишь в 56% случаев [4, 27, 30].

При анализе 31 онкологического больного с перикардитом диагноз ОПк был поставлен 58%, идиопатический перикардит – 32%, а постлучевой перикардит – 10% пациентов. У пациентов с ОПк отмечался кашель, припухлость лица и перикардиальная тампонада. У больных идиопатическим перикардитом клинические признаки были

представлены лихорадкой, тогда как у пациентов с постлучевым перикардитом чаще отмечались кашель и тампонада перикарда. Когда перикардит развивается быстро, количество жидкости, необходимое для фатальной тампонады, может составить 250 мл [17, 21, 29]. Так как доксорубин является кардиотоксичным цитостатиком, острый токсический миоперикардит может возникать в течение первого месяца с начала его применения, вплоть до развития тампонады сердца. Циклофосфан также токсичен для миокарда и перикарда [26].

Основные методы лечения опухолевого перикардита

В настоящее время существует пять основных методов лечения ОПк: перикардоцентез, внутривнутриперикардальная склеро- или иммунотерапия, системная химиотерапия, которая наиболее часто применяется для химиочувствительных опухолей, и хирургическое лечение. Выбор лечения зависит от нескольких факторов: выраженность гемодинамических расстройств, общее состояние пациента, доступность метода лечения, распространенность и гистологические особенности опухоли [16, 19, 23, 24].

Основным показанием для перикардоцентеза является угроза тампонады сердца, обусловленная накоплением жидкости в перикарде. Эта процедура имеет также важное диагностическое значение, особенно у пациентов без подтвержденного диагноза [12, 20].

Для проведения перикардоцентеза используют слепой или под контролем УЗИ подреберный прокол в точке 2 см левее от мечевидного отростка. Хотя эти методы применяются у пациентов по жизненным показаниям, они нередко связаны с серьезными осложнениями, включающими аритмии, перфорацию миокарда, тромбоз коронарных артерий, гемоперикард или гемоторакс [16, 18].

Несмотря на то, что сам перикардоцентез может оказаться эффективным у некоторых пациентов с относительно благоприятным прогнозом жизни, обычно требуется проведение дополнительного лечения [2, 12].

Начальная помощь при опухолевых перикардитах достигается в большинстве случаев чрезкожным перикардоцентезом под контролем эхокардиографии. Во многих случаях пункция перикарда с установкой в него катетера в течение нескольких дней снижает скорость накопления выпота. Системная химиотерапия также достаточно эффективна при ОПк в случаях чувствительных к ней опухолей (лимфомы, рака молочной железы и яичников). Эффективна и внутривнутриперикардальная склеротерапия с использованием тетрациклина или блеомицина.

У больных с ОПк проводится также перикардиотомия, которая может выполняться под местной анестезией и яв-

ляется высокоэффективной для предотвращения рецидивов перикардиальной экссудации [9, 10, 18, 28].

У пациентов без осложненной гемодинамики дренирование перикарда оправдано не только для уточнения диагноза, но и в качестве профилактики возможной тампонады сердца.

В последние годы хирургическое лечение опухолевых перикардитов стало более популярным [14, 16]. Большинству пациентов выполнялась операция с формированием «перикардиального окна». Хирургическое лечение было эффективным, и рецидивы экссудации встречались редко. Ранние смертельные случаи после операции (в течение 30 дней) происходили обычно из-за основного заболевания. Относительные противопоказания для этого подхода, особенно при использовании местной анестезии, включают ожирение 3–4 степени, узкий реберный угол и предыдущие операции в грудной полости.

Субтотальная перикардэктомия, при которой оставляют лишь небольшой участок перикарда, прилегающий к задней поверхности сердца впереди от диафрагмальных нервов, предпочтительна для лечения больных с более благоприятным прогнозом. В связи с меньшим травматизмом данную операцию лучше проводить торакоскопическим доступом. Ее эффективность составляет 90–95%.

Основные показания для хирургического вмешательства:

- пациенты с быстро накапливающимся опухолевым перикардиальным выпотом, особенно в случае неэффективной системной химио- и внутривнутриперикардиальной склеротерапии;
- онкологические больные с неопухолевыми перикардиальными выпотами, например постлучевыми перикардитами;
- пациенты с перикардиальным выпотом, вероятно злокачественной природы, когда требуется морфологическое подтверждение диагноза;
- онкологические больные с ожидаемой продолжительностью жизни не менее 6 месяцев.

Данные о роли системной химиотерапии в лечении ОПк весьма ограничены, однако есть основания предполагать, что цитостатическая терапия может быть эффективной при химиочувствительных опухолях, например при лейкозе [14], а также при некоторых солидных опухолях, таких как рак яичников и молочной железы [10, 23]. Лучевая терапия используется при радиочувствительных опухолях. Облучение в суммарной очаговой дозе 35 Гр, разделенной на фракции в течение 3–4 недель, эффективна у 60% больных с ОПк.

Несмотря на значительный опыт использования склерирующих агентов в лечении ОС, их применение у пациентов с ОПк весьма ограничено. Для оптимальных результатов рекомендуется 3 внутривнутриперикардиальных введения тетрациклина или доксициклина, при этом отмечается высокая эффективность и редкие рецидивы. Хотя осложнения при этой процедуре незначительны,

она должна проводиться в отделении интенсивной терапии. Пациент должен находиться под постоянным наблюдением, особое внимание необходимо уделить контролю над перикардиальным дренажом, обезболиванию и возникновению аритмий сердца. Механизм действия тетрациклина полностью все еще не ясен. Предполагалось, что тетрациклин может разрушать мезотелиальные клетки из-за его высокой кислотности (рН 2,0–3,0), приводя к асептическому воспалительному процессу и последующему перикардиозу [16, 19, 20, 22, 25]. Кроме уже описанных, для инициации перикардиального склероза используются и другие биологически активные вещества, например цитостатики, включая тио-теф, цисплатин, блеомицин, митомицин С, тальк и радиоактивное золото [20, 25, 29]. В результате склерозирования полости перикарда удается сократить образование перикардиального выпота у 50–75% больных. Дозы и метод введения препаратов такие же, как при плевродезе. Однако оценить их истинную эффективность трудно, потому что использование этих веществ было описано, как правило, в единичных исследованиях. Хотя преимущества тетрациклина над другими агентами не доказано, его применение при перикардитах у онкологических больных в последние несколько лет значительно увеличилось, особенно в учреждениях, где возможности хирургического лечения опухолевых перикардитов ограничены. Из осложнений склеротерапии описаны случаи конструктивного перикардита и рефрактерной сердечной недостаточности. Эффективность склеротерапии и формирование перикардиального окна не сравнивались. Использование перикардиального склероза при ОПк рекомендуется для больных следующих групп:

- пациенты с угрозой сердечной тампонады или с выраженным перикардиальным выпотом, требующим срочного перикардоцентеза. У этих пациентов катетер, используемый для перикардоцентеза, не следует удалять сразу после процедуры, а оставить для последующего перикардиального склероза;
- пациенты, резистентные к системной химиотерапии.

Существует небольшое количество клинических исследований с использованием внутривнутриперикардиального вве-

дения цитокинов, прежде всего интерлейкина-2 и аутологичных лимфокин-активированных киллерных клеток, выделенных из перикардиального экссудата больного. Отмечена их высокая общая клиническая эффективность (96%) и хорошая переносимость данного метода. После иммунотерапии не отмечалось признаков рецидива экссудации по данным эхокардиографии и УЗИ в течение 9 месяцев. Единственным побочным эффектом была лихорадка 1 степени [6, 7, 23].

Титовым К.С. и соавторами в 2015 г. в исследовании было показано, что внутривнутриполостная биотерапия у 38 больных с опухолевыми перикардитами (раком легкого, раком молочной железы и других локализаций), резистентными к системному лекарственному лечению, также характеризовалась высокой клинической эффективностью и позволяла достичь объективного ответа для опухолевых перикардитов: при использовании комбинации ИЛ-2 и аллогенных ЛАК – 95,7% и иммунотерапии ИЛ-2 в монорежиме – 86,7% (продолжительность объективного ответа составила 3,4 и 3,2 месяцев) с хорошим профилем переносимости и низкой токсичностью. Эффект иммунотерапии оценивался через 3–4 недели после окончания лечения по данным эхокардиографии или компьютерной томографии органов грудной клетки; за полный ответ принимали полное отсутствие экссудата в полости перикарда, за частичный ответ – уменьшение экссудата на 50% и более от исходного количества жидкости [1, 2].

Заключение

Таким образом, резюмируя приведенные выше литературные данные, можно заключить, что на сегодняшний день в онкологии актуальной задачей является поиск оптимально эффективного и низкотоксичного лечения канцероматоза перикарда и опухолевого перикардита. Внутривнутриперикардиальная ИЛ-2-иммунотерапия может рассматриваться как один из эффективных вариантов комплексного лечения больных с опухолевыми перикардитами.

Информация об авторах

Константин С. Титов, д. м. н., заведующий онкохирургическим отделением опухолей кожи и мягких тканей ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А. С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, доцент кафедры онкологии и лучевой терапии лечебного факультета «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава РФ, e-mail: ks-titov@mail.ru

Михаил В. Киселевский, д. м. н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующий лабораторией клеточного иммунитета НИИ Экспериментальной диагностики и терапии опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава РФ, e-mail: kisele@inbox.ru

DOI:10.18027 / 2224-5057-2017-7-3-57-61

For citation: Titov K.S., Kiselevskiy M.V. Modern tactics of treatment of malignant perikardit. Malignant Tumours 2017; 3: 57–61. (In Russ.)

Modern tactics of treatment of tumor pericarditis

K. S. Titov¹, M. V. Kiselevsky²

¹ Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia

² N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia

Abstract: Pericarditis in cancer patients occurs in the late stage of the disease and in 95% of cases is caused by metastases of lung, breast, gastrointestinal cancer and hemoblastosis. Malignant exudate in the pericardial cavity in half cases leads to tamponade of the heart and death of the patient. The actual goal in modern oncology is to find the most effective and low-toxic treatment of pericardial carcinomatosis and tumor pericarditis. One of the effective methods of treating of this category of patients is intrapericardial immunotherapy with IL-2.

Keywords: tumor pericarditis, chemotherapy, sclerotherapy, immunotherapy

Information about the authors

Konstantin S. Titov, MD, PhD, Head of the Oncosurgery Department of Tumors of Skin and Soft Tissues, Moscow Clinical Scientific Center; Associate Professor of the Department of Oncology and Radiation Therapy of the Faculty of Medicine, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, e-mail: ks-titov@mail.ru

Mikhail V. Kiselevskiy, MD, PhD, Professor, Head of the Laboratory of Cellular Immunity, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, e-mail: kisele@inbox.ru

Литература • References

1. Титов К. С., Демидов Л. В., Шубина И. Ж., Грицай А. Н., Егорова А. В., Киселевский М. В. Клиническая эффективность внутривидовой биотерапии у больных с опухолевыми серозитами // Российский онкологический журнал. 2015. №2. С. 8–12. [Titov K. S., Demidov L. V., Choubina I. Zh., Gritsay A. N., Egorova A. V., Kiselevsky M. V. Clinical efficiency of intracavitary biotherapy at patients with tumoral serozita, Russian oncological magazine, 2015, No. 2, pp. 8–12 (In Russ.)].
2. Титов К. С., Киселевский М. В., Сельчук В. Ю., Грицай А. Н., Анисимова Н. Ю. Внутривидовая иммунотерапия опухолевых перикардитов // Сибирский медицинский журнал. 2011. №5. С. 47–52. [Titov K. S. Kiselevsky M. V., Selchuk V. Yu., Gritsay A. N., Anisimova N. Yu. Intra pericardiac immunotherapy of tumoral perikardit // Siberian medical magazine, 2011, No. 5, pp. 47–52 (In Russ.)].
3. Abeel A., Mangi D. F. Torchiana Pericardial Disease Card, Surg. Adult, 2008, Vol. 3, pp. 1465–1478.
4. Baba M., Yamaguchi Y., Fujisawa Y. T. et al. The effects of localized therapy with postsurgical local recurrences of lung carcinoma and metastatic lung tumors-laser irradiation, IL-2+ LAK or ethanol injection, Gan. To Kagaku Ryoho, 1988, Vol. 15, No. 4 (Pt. 2), pp. 1342–1350.
5. Buzaid A. C., Garewal H. S., Greenberg B. R. Managing malignant pericardial effusion, West J. Med., 1989, Vol. 150, pp. 174–179.
6. Callahan J. A., Sevard J. B., Nishimura R. A. et al. Two-dimensional echocardiographically guided pericardiocentesis experiens in 117 consecutive patients, Am. J. Cardiol., 1985, Vol. 55, pp. 476–479.
7. Chen Y. Q., Shi H. Z., Qin X. J. et al. CD4+CD25+ Regulatory T Lymphocytes in Malignant Pleural Effusion, Am. J. Respir. Crit. Care Med., 2005, Vol. 172, pp. 1434–1439.
8. Janes S. M., Rahman N. M., Davies R. J. Catheter-tract metastases associated with chronic indwelling pleural catheters, Chest., 2007, Vol. 131, No. 4, pp. 1232–1234.
9. Liepman M. K., Goodlerner S. Surgical management of pericardial tamponade as a presenting manifestation of acute leukemia, J. Surg. Oncol., 1981, Vol. 17, pp. 183–188.

10. Li Y., Meng F. D., Tian X., Sui C. G., Liu Y. P., Jiang Y. H. Impact of IL-2 and IL-2R SNPs on proliferation and tumor- killing activity of lymphokine-activated killer cells from healthy chinese blood donors, *Asian Pac J. Cancer Prev.*, 2014, Vol. 15, pp. 7965–7970.
11. Liepman M. K., Goodlerner S. Surgical management of pericardial tamponade as a presenting manifestation of acute leukemia, *J. Surg. Oncol.*, 1981, Vol. 17, pp. 183–188.
12. Lund R. H., Newkirk J. B. Peritoneovenous shunting system for surgical management of ascites, *Contemp. Surg.*, 1979, Vol. 14, pp. 31–45.
13. Maher E. R., Buckman R. Intrapericardial installation of bleomycin in malignant pericardial effusion, *Am. Heart. J.*, 1986, Vol. 111, pp. 613–614.
14. Mufti G. J., Oscier D. G., Hamblin T. J. et al. Serous effusion in monocytic leukemias, *Br. J. Haematol.*, 1984, Vol. 58, pp. 547–552.
15. Mulvagh S. L., Rokey R., Vick G. W. et al. Usefulness of nuclear magnetic resonance imaging for evaluation of pericardial effusions, and comparison with two-dimensional echocardiography, *Am. J. Cardiol.*, 1989, Vol. 64, pp. 1002–1009.
16. Polyzos A., Tasvaris N., Kosmas C. et al. A comparative study of intraperitoneal carboplatin versus intravenous carboplatin with intravenous cyclophosphamide in both arms as initial chemotherapy for stage III ovarian cancer, *A. Polyzos. Oncol.*, 1999, Vol. 56, pp. 291–296.
17. Sagrista-Sauleda J., Mersy J., Permanyer-Miralda G. et al. Clinical clues to the causes of large pericardial effusions, *Am. J. Med.*, 2000, Vol. 109, pp. 95–101.
18. Sahin U., Unlu M., Akkaya A. et al. The value of small-bore catheter thoracostomy in the treatment of malignant pleural effusions, *Respiration*, 2001, Vol. 68, No. 5, pp. 501–505.
19. Shibata M., Gonda K., Kumamoto K. Immunological cell therapy, 2014, Vol. 72, pp. 42–48.
20. Shield P. W., Callan J. J., Devine P. L. Markers for metastatic adenocarcinoma in serous effusion specimens, *Diag. Cytol.*, 1994, Vol. 11, pp. 237–245.
21. Sun J. S., Law G. P., McKallip R. J. Role of CD44 in lymphokine-activated killer cell-mediated killing of melanoma, *Cancer Immunol. Immunother.* 2012, Vol. 61, pp. 323–334.
22. Taylor A., Bailey N. A., Halpern S. E. et al. Loculation as a contraindication to intracavitary 32P- chromic phosphate therapy, *J. Nucl. Med.*, 1975, Vol. 16, pp. 318–319.
23. Thomason R., Schlegel W., Lucca M. et al. Primary malignant mesothelioma of the pericardium. Case report and literature review, *Tex. Heart. Inst. J.*, 1994, Vol. 2, pp. 170–174.
24. Thompson R. L., Yau J. C., Donnelly R. J. et al. Pleurodesis with iodized talc for malignant effusion using pigtail catheter, *Ann. Pharmacother.*, 1998, Vol. 32, No. 7, pp. 739–742.
25. Toorn L. M., Schaap E., Surmont V. F. et al. Management of recurrent malignant pleural effusions with a chronic indwelling pleural catheter, *Lung. Cancer*, 2005, Vol. 50, No. 1, pp. 123–127.
26. Tremblay A., Michaud G. Single-center experience with 250 tunnelled pleural catheter insertions for malignant pleural effusion, *Chest*, 2006, Vol. 129, No. 2, pp. 362–368.
27. Van Cutsem E., Moiseyenko V. M., Tjulandin S. et al. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as firstline therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group, *J. Clin. Oncol.*, 2006, Vol. 24, pp. 4991–4997.
28. Vergote I. B., Winderen M., De Vos L. N. et al. Intraperitoneal radioactive phosphorus therapy in ovarian carcinoma; analysis of 313 patients treated primarily or at second-look laparotomy, *Cancer*, 1993, Vol. 71, pp. 2250–2260.
29. Wheeldon E. B., Mariassay A. T. The pleura: A combined light microscopic, scanning and transmission electron microscopic study in the sheep. II Response to injury, *Exp. Lung. Res.*, 1983, Vol. 5, pp. 125–140.
30. Witkowicz J. Mesothelial cell transplantation, *Pol. Arch. Med. Wewn.*, 2008, Vol. 118, No. 5, pp. 307–313.
31. Yunoki K., Naruko T., Ohashi J. et al. Primary effusion lymphoma complicating cardiac tamponade: a case report, *J. Cardiol.*, 2007, Vol. 49, pp. 205–210.
32. Zebrowski B., Liu W., Ramirez K. et al. Markedly elevated levels of vascular endothelial growth factor in malignant ascites, *Ann. Surg. Oncol.*, 1999, Vol. 6, No. 4, pp. 373–378.