

К.С. Титов, М.В. Киселевский

**ПРИМЕНЕНИЕ РОНКОЛЕЙКИНА®
(рекомбинантного интерлейкина-2 человека)
ПРИ ВНУТРИПОЛОСТНОЙ ИММУНОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ
С ОПУХОЛЕВЫМИ СЕРОЗИТАМИ**

Пособие для врачей

Санкт-Петербург
СИНЭЛ
2016

УДК 616-006:615. 37
ББК 55.6
Т45

Титов К.С.

Применение Ронколейкина® (рекомбинантного интерлейкина-2 человека) при внутриполостной иммунотерапии у больных с опухолевыми серозитами: пособие для врачей. / К.С. Титов, М.В. Киселевский. – Санкт-Петербург: СИНЭЛ, 2016. – 32 с.

ISBN 978-5-9908187-7-4

Авторы:

К.С. Титов – д.м.н., хирург-онколог, заведующий онкохирургическим отделением опухолей кожи и мягких тканей ГБУЗ МКНЦ ДЗМ, доцент кафедры онкологии и лучевой терапии лечебного факультета ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ.

М.В. Киселевский – д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующий лабораторией клеточного иммунитета ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина».

Представлены результаты исследования клинической эффективности и переносимости внутриполостной иммунотерапии малыми дозами рекомбинантного интерлейкина-2 (Ронколейкин®) у больных с опухолевыми (метастатическими) плевритами, асцитами и перикардитами при различных злокачественных новообразованиях, резистентных к системной терапии. Показано, что данный вид лечения высокоэффективен, характеризуется низкой частотой рецидивов злокачественного выпота и удовлетворительной переносимостью. Пособие предназначено для врачей-онкологов.

ББК 55.6
УДК 616-006:615. 37

ISBN 978-5-9908187-7-4

СОДЕРЖАНИЕ

Введение.....	4
Методы лечения опухолевых серозитов.....	5
Описание метода внутрисплетной иммунотерапии.....	9
Эффективность внутрисплетной иммунотерапии.....	11
Эффективность внутрисплетной иммунотерапии при лечении больных с опухолевыми сплетитами.....	12
Эффективность внутрисплетной иммунотерапии при лечении больных с опухолевыми перикардитами.....	16
Эффективность внутрисплетной иммунотерапии при лечении больных с опухолевыми перикардитами.....	19
Заключение.....	23
Практические рекомендации.....	25
Список сокращений.....	27
Литература	28

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность лечения онкологических заболеваний не вызывает сомнений ввиду роста заболеваемости злокачественными новообразованиями во всём мире. Показатель смертности от рака в настоящий момент уступает лишь смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Ежегодный прирост новых пациентов онкологических клиник и отделений за последние годы составил около 2-3% (с ежегодным ростом этой цифры). А по прогнозам ВОЗ в течение следующих 5-7 лет смертность от онкологических заболеваний выйдет на первое место в мире.

По данным Международного Агентства по Исследованию Рака (IARC) Россия в 2012 году заняла 5-е место в мире по числу смертей онкологических больных, а в 2014 году вместе с Китаем поделили 1 и 2 места. При этом высокий уровень смертности в России от онкологических заболеваний в 60-70% случаях обусловлен поздним выявлением недугов, когда диагностируются уже III-IV стадия заболевания.

Примерно у 50% больных с диссеминированными злокачественными опухолями возникают опухолевые серозиты (ОС). Понятие «опухолевые серозиты» подразумевает под собой патологическое образование и скопление выпота в серозных полостях вследствие их опухолевой диссеминации и включает плеврит, асцит и перикардит. Серозиты являются грозными осложнениями опухолевого процесса, приводят к резкому снижению качества жизни больных, существенно ограничивают возможности системного лекарственного лечения и являются одной из основных причин летальности пациентов.

Опухолевый (метастатический) плеврит (ОП) встречается у больных с диссеминированными злокачественными новообразованиями: при раке лёгкого – у 37% больных, при раке молочной железы – у 25%, лимфомах – у 10%, при раке яичников – у 5%, при других злокачественных опухолях (рак желудка, толстой кишки, почки, меланома и др.) – у 1-6% пациентов. Качество жизни у таких больных резко снижается из-за наличия симптомов лёгочно-сердечной недостаточности, а при выполнении частых плевральных пункций без эффективного лечения осложняется нарушением водно-электролитного баланса, что достаточно быстро приводит к декомпенсации организма и гибели больных в течение нескольких месяцев. Медиана выживаемости больных без эффективного лечения ОП составляет всего 4 месяца.

Опухолевый перикардит (ОПк) обычно возникает поздно и в 95% случаев обусловлен метастазами различных злокачественных новообразований вследствие прогрессирования опухолевого процесса: при раке лёгкого – в 44% случаев, при раке молочной железы – в 20% случаев, при гемобластозах (в основном, при лимфомах) – в 10% случаев и при раке органов

желудочно-кишечного тракта – в 7% случаев. Наличие злокачественного выпота в полости перикарда в половине случаев приводит к острой тампонаде сердца и смерти больного.

Опухолевый асцит (ОА) проявляется как первый симптом злокачественной опухоли внутрибрюшной локализации более чем у 50% онкологических больных. ОА, в основном, является следствием прогрессирования рака яичников, рака желудка и нередко сопровождается течением рака толстой кишки, поджелудочной железы, первичного рака печени или её метастатического поражения. К другим онкогенным причинам канцероматоза брюшины с ОА относят рак молочных желёз и лёгких. Более редкая причина ОА – первичная мезотелиома и псевдомиксома брюшины. При напряжённом асците происходит компрессия внутренних органов, как в брюшной, так и в грудной полостях, а при частых лапароцентезах без эффективного лечения быстро наступает обезвоживание организма и, как следствие, декомпенсация и смерть больного. Пятилетняя выживаемость пациенток с асцитными формами рака яичников составляет около 5%, а у пациенток без асцита – 45%. Медиана выживаемости больных, у которых опухолевый асцит возникает при раке желудка, составляет 6-10 месяцев.

МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ОПУХОЛЕВЫХ СЕРОЗИТОВ

Применяемые в настоящее время методы лечения онкологических больных с ОС направлены не только на эвакуацию экссудата из серозной полости и снижения степени его накопления, но и на борьбу со злокачественной опухолью. Несмотря на многообразие предлагаемых подходов в зарубежной и отечественной онкологической практике не существует единого подхода в лечении больных с ОС.

Для лечения опухолевых плевритов традиционно используют торакоцентез, склеротерапию, системную и внутрисплевральную химиотерапию и внутрисплевральную иммунотерапию.

Симптоматическое лечение ОП начинается с торакоцентеза. Хотя после проведения торакоцентеза симптомы могут уменьшиться, у 98-100% пациентов далее происходит повторное накопление выпота и появление клинических симптомов в течение 5-10 дней.

Системная химиотерапия проводится при химиочувствительных опухолях: раке молочной железы, яичников, мелкоклеточном раке лёгкого, лимфомах. Исчезновение выпота на срок более месяца достигается у 40% больных, у 35-40% пациентов количество жидкости уменьшается в значительной степени и не требует удаления.

Внутрисплевральное введение цитостатиков (блеомицин, цисплатин, палитаксел и др.) наиболее часто используют для лечения ОП. Внутрисплевральная химиотерапия позволяет достичь полной или частичной регрессии экссудата при раке лёгкого и молочной железы в

60-80% случаев за счёт химического ожога плевры, что приводят к склеиванию и деформации ее листков. Введение цитостатиков сопровождается побочными эффектами в виде выраженного спаечного процесса в плевральной полости, болевого синдрома, диспепсических расстройств, а также гематологической, почечной и нейротоксичности. Эффективность внутривнутриплевральной химиотерапии значительно снижается при экссудате более 1500 мл.

Введение в плевральную полость склерозантов (тальк, тетрациклин, доксициклин, и др.) предотвращает накопление жидкости вследствие неспецифического (неинфекционного) воспаления с последующим сращением плевральных листков, но не влияет непосредственно на опухолевый рост. Эффективность различных склерозирующих средств, таких как тальк и акрихин, достигает 55-60%. Продолжительность полученного эффекта варьирует в широких пределах. При рецидивирующих плевритах хороший склеротический эффект оказывают тетрациклин и доксициклин при эффективности 50-90%. Лечение склерозантами сопровождается у 75% пациентов выраженной гипертермией и болевым синдромом. Кроме того, разрастание грубой соединительной ткани может приводить к необратимой деформации средостения и лёгкого. При этом нередко соединительная ткань может быть инфильтрирована опухолью.

Ещё одним современным методом лечения метастатических плевритов является фотодинамическая терапия (ФДТ), которая заключается в том, что в организм внутривенно вводят фотосенсибилизатор, а затем, используя внутривнутриплевральные и/или чрескожные лазерные диффузоры, производят обработку поражённой опухолью плевральной полости лазерным светом. Сложность ФДТ создаёт значительные ограничения для её применения.

Несмотря на разнообразие методов контроля над ОП с использованием плевротомии (цитостатики, склерозанты, фотодинамическая терапия), тактика ведения данных пациентов остается паллиативной. В выборе подходящего метода лечения врач-онколог должен ориентироваться на общее состояние пациента, местный статус, сравнительные результаты доступных для плевротомии методик.

Значительные возможности при лечении ОП продемонстрированы при использовании внутривнутриплевральной иммунотерапии. Для локального введения цитокинов используют, главным образом, рекомбинантный интерлейкин-2, хотя сходной эффективностью обладает и рекомбинантный интерферон- α . Применение рекомбинантного ФНО- α приводит к регрессии злокачественного выпота в 78% случаев, однако при этом отмечались выраженные побочные эффекты. Наиболее эффективной (80-90%) и хорошо переносимой оказалась внутривнутриплевральная адоптивная иммунотерапия с использованием малых доз ИЛ-2 и аутологичных лимфокин-активированных киллеров (ЛАК), генерированных *in vitro* из

лимфоцитов опухолевого экссудата, или аллогенных лимфоцитов. В результате использования данного варианта адоптивной иммунотерапии значительно замедлялась скорость накопления экссудата, снижалась концентрация в нём опухолевых клеток, замедлялась, в среднем, до 9 месяцев опухолевая прогрессия в плевральной полости. Многофакторный статистический анализ показал, что адоптивная иммунотерапия является достоверно более значимым фактором ($p < 0,005$) для пролонгирования выживаемости больных с ОП по сравнению с химиотерапией. Внутриплевральная адоптивная иммунотерапия ОП по своей клинической эффективности не уступает стандартным методам лечения и отличается от последних лучшей переносимостью.

Лечение опухолевых асцитов, как правило, определяется особенностями исходного онкологического заболевания. Основная роль отводится двум методам: хирургическому и лекарственному.

Одним из наиболее распространенных и простых вариантов хирургического лечения ОА при раке яичников (РЯ) является лапароцентез с катетеризацией брюшной полости, который приводит к снижению выраженности клинических симптомов, но проводить его приходится неоднократно. При повторных лапароцентезах часто возникают осложнения, связанные с повреждением сосудов и внутренних органов, нередко инфекционные осложнения в виде абсцедирования и перитонита.

В лечении метастатических асцитов также используется внутрибрюшное введение радиоактивных изотопов: Au-198 и ^{32}P . В настоящее время преимущество имеет ^{32}P . Главным ограничивающим фактором этого метода является ограниченная проникаемость ткани для радиоактивного изотопа. При выраженной диссеминации опухоли по брюшине и больших метастатических узлах, терапевтический эффект внутриволостного введения ^{32}P минимален.

Значимые преимущества в лечении больных асцитных форм РЯ даёт внутрибрюшинная химиотерапия (ВБХТ), которая позволяет непосредственно воздействовать на опухолевые клетки высокими концентрациями цитостатиков, но при этом имеет низкую системную токсичность. Дозировки цитостатиков при внутрибрюшинном введении, как правило, идентичны таковым при системной химиотерапии. К факторам, ограничивающим применение ВБХТ, относят ограниченное проникновение цитостатика в ткани (около 1 мм), неоднородное распределение препарата, а также осложнения, связанные с инфицированием и воздействием цитостатиков (боли в животе, абсцедирование, спайки и реактивный перитонит).

Одним из перспективных направлений лечения диссеминированного РЯ с канцероматозом брюшины и ОА является интраоперационная интраперитонеальная

гипертермическая химиоперфузия, при использовании которой продолжительность жизни составила 22-54 мес., медиана безрецидивного периода – 10-26 мес., частота осложнений – 5-36%.

Наибольшие возможности при лечении опухолевых асцитов у больных РЯ продемонстрировала клеточная иммунотерапия с использованием рекомбинантных цитокинов – ИЛ-2 и ИНФ- γ в комбинации с ЛАК-клетками.

ОА также является основным проявлением диссеминации рака желудка. Лечение этих больных, кроме дренирования брюшной полости и эвакуации экссудата, мало чем отличается от лечения других проявлений диссеминации. Системная полихимиотерапия на сегодняшний день по-прежнему остается малоэффективной (общая эффективность – 20-30%). Медиана выживаемости больных данной категории составляет 6-8 месяцев, ремиссии, обусловленные химиотерапией, длятся всего 3-4 месяца, а полные эффекты регистрируются крайне редко. Внутривнутрибрюшинная химиотерапия у данной категории больных не выполняется в связи с её неэффективностью. Сведений в литературе об иммунотерапии диссеминированного рака желудка с ОА содержится мало.

Для лечения опухолевых перикардитов в настоящее время существует пять основных методов лечения: перикардоцентез, внутривнутриперикардальная склеро- или иммунотерапия, системная химиотерапия и хирургическое лечение. Выбор лечения зависит от нескольких факторов: выраженность гемодинамических расстройств, общее состояние пациента, доступность метода лечения, распространённость и гистологические особенности опухоли.

Начальная помощь при опухолевых перикардитах (особенно при угрозе тампонады сердца) достигается в большинстве случаев чрескожным перикардоцентезом под контролем эхокардиографии.

Применение склерозирующих агентов у пациентов с ОПк весьма ограничено и рекомендовано при угрозе сердечной тампонады и пациентам, резистентным к системной химиотерапии. В результате склерозирования полости перикарда удаётся сократить образование перикардального выпота у 50-75% больных. Из осложнений склеротерапии описаны случаи конструктивного перикардита и рефрактерной сердечной недостаточности.

Применение системной химиотерапии возможно при химиочувствительных опухолях: лимфоме, раке молочной железы и раке яичников.

Лучевая терапия используется при радиочувствительных опухолях, эффективна у 60% больных с ОПк.

В последние годы более популярным стало хирургическое лечение опухолевых перикардитов. Большинству пациентов выполняется операция с формированием

«перикардиального окна», а также перикардия. Эффективность хирургического лечения высокая (до 90-95%), рецидивы экссудации редки.

Также возможно использование внутривнутриперикардиального введения цитокинов, прежде всего, интерлейкина-2 и аутологичных ЛАК, получаемых из мононуклеаров (МЛ) перикардиального экссудата больного. Отмечена высокая эффективность (96%) и хорошая переносимость данного метода. После иммунотерапии не отмечалось признаков рецидива экссудации по данным эхокардиографии и УЗИ в течение 9 месяцев.

Таким образом, несмотря на многообразие предлагаемых подходов, высокоэффективные и безопасные методы лечения злокачественных выпотов остаются недостаточно разработанными. В настоящее время в мире, и, в частности, в России, оптимального и идеального метода лечения опухолевых плевритов, асцитов и перикардитов не определено, и поиск его продолжается. Одним из перспективных путей решения этой важной проблемы в онкологии является разработка и клиническая апробация современных методов внутривнутриполостной цитокиновой иммунотерапии у больных с опухолевыми серозитами.

ОПИСАНИЕ МЕТОДА ВНУТРИПОЛОСТНОЙ ИММУНОТЕРАПИИ

Метод внутривнутриполостной иммунотерапии используется для лечения опухолевых серозитов - плевритов, асцитов и перикардитов, возникающих в процессе опухолевой диссеминации и относится к группе методов биотерапии злокачественных образований.

До лечения опухолевый серозит, как вариант диссеминации, устанавливается клинически (жалобы пациента, осмотр, пальпация и перкуссия), а также с помощью инструментальных методов диагностики (рентгенография, УЗИ, КТ, МРТ, эхокардиография, торакоскопия, лапароскопия) и морфологически. Оценивается статус больного по шкале ECOG. Во всех случаях опухолевый серозит цитологически верифицируют.

Для материально-технического обеспечения указанного метода обязательным является использование препарата Ронколейкин® – интерлейкин-2 человека рекомбинантный (ООО «НПК «БИОТЕХ». Россия. - ЛС-001810-27.07.11) и набора «Плеврокан» («В-Ваун», Германия). При проведении сочетанной рИЛ-2/ЛАК-иммунотерапии используют аутологичные ЛАК-клетки, получаемые из МЛ опухолевого экссудата пациентов или аллогенные ЛАК-клетки, получаемые из МЛ здоровых доноров. Дополнительно для оценки цитотоксической (противоопухолевой) активности ЛАК-клеток используют аутологичные опухолевые клетки, выделенные из опухолевых экссудатов пациентов, или НК-чувствительную линию клеток эритробластного лейкоза человека К-562.

На первом этапе для проведения иммунотерапии выделяют ЛАК-клетки – аутологичные или аллогенные. Исходным материалом для выделения аутологичных ЛАК-клеток является опухолевый экссудат, который перед началом иммунотерапии удаляют из серозной полости больных (от 500 до 10000 мл). Для выделения аллогенных ЛАК-клеток используют лейкомассу здоровых доноров, получаемую из периферической крови при её аппаратной сепарации. Далее опухолевый экссудат больного или лейкомассу, полученную из периферической крови здоровых доноров, разделяют центрифугированием на клеточную и плазменную части. Из клеточной фракции выделяют мононуклеары и опухолевые клетки, которые разделяют путём центрифугирования, собирают в разные пробирки и дважды отмывают.

Выделенные МЛ в концентрации 2 млн./мл инкубируют в питательной среде в течение 72 часов в CO₂-инкубаторе (37⁰С, 5% CO₂) при добавлении рекомбинантного интерлейкина-2 человека (Ронколейкин[®], рИЛ-2 человека) в концентрации 1000 МЕ/мл. По окончании инкубации полученные ЛАК дважды отмывают от среды и ресуспендируют в 20 мл физиологического раствора. Далее передают в клинику для внутриволостного введения больному. Опухолевые клетки экссудата используют для оценки цитотоксической (противоопухолевой) активности ЛАК.

До и после активации клетки подвергают цитологическому исследованию, оценивают их функциональную активность с помощью иммуноферментного анализа ELISA и цитотоксическую (киллерную) активность в МТТ-колориметрическом тесте с использованием НК-чувствительной линии клеток эритробластного лейкоза человека К-562 и аутологичных опухолевых клеток, выделенных из образцов злокачественных экссудатов пациентов. Иммунофенотип лимфоцитов определяют посредством проточной цитометрии с использованием моноклональных антител против соответствующих антигенов.

Для проведения внутриволостной биотерапии поражённую серозную полость дренируют под местной анестезией эластичным катетером «Плеврокан» по стандартным методикам на срок 14 дней при опухолевых плевритах, 7 дней при перикардитах и на 21 день при асцитах. Серозная полость с первого дня лечения и далее через день максимально осушается, после чего в неё через катетер вводят биопрепараты по схеме: Ронколейкин[®] (рИЛ-2 человека) по 1 млн. МЕ (1 мг), разведённый на 20 мл физиологического раствора в монорежиме или в комбинации с ЛАК-клетками по 100-150 млн. клеток, также разведённых на 20 мл физиологического раствора. Процедуру проводят в 1-5 и 8-10 дни при плевритах, в 1-5 дни при перикардитах и в 1-5, 8-12 и 15-19 дни при асцитах. Ронколейкин[®] (рИЛ-2 человека) и ЛАК-клетки вводят в поражённую серозную полость поочередно медленно. При обнаружении осумкованного экссудата проводят дополнительную пункцию и после его

удаления также вводят в полость вышеуказанные биопрепараты. После завершения внутрисплетной иммунотерапии «Плеврокан» удаляют с наложением герметичной асептической повязки. Цитологическое исследование экссудата проводят до начала курса биотерапии, в середине курса и после его окончания.

Контрольное исследование проводят непосредственно после окончания курса, через 1 месяц и далее в динамике каждые 3 месяца, в течение жизни больного. Критериями оценки эффективности внутрисплетной биотерапии при опухолевых серозитах является объективный ответ (ОО), который оценивается через 1 месяц после окончания данного лечения и представляет собой суммацию полного и частичного ответов: полный эффект (ПЭ) – отсутствие экссудата в серозной полости, частичный эффект (ЧЭ) – небольшое количество экссудата, не требующее его удаления, а также уменьшение клинических проявлений опухолевого серозита. В случаях, несоответствующих этим двум положениям, результат расценивают как прогрессирование опухолевого процесса в серозной полости. Дополнительным критерием эффективности лечения является оценка продолжительности объективного ответа после внутрисплетной биотерапии. Общая медиана выживаемости у больных не оценивается, поскольку она не имеет отношения к эффективности локального лечения в связи с тем, что некоторые пациенты в дальнейшем получают системную лекарственную терапию по поводу основного заболевания.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВНУТРИСПЛОСТНОЙ ИММУНОТЕРАПИИ

По данной методике пролечено 203 больных (128 женщин и 75 мужчин, 63% и 37%, соответственно) с диссеминированными злокачественными новообразованиями с морфологически подтвержденными опухолевыми серозитами (плевриты, асциты и перикардиты). До начала иммунотерапии все больные получали различные виды противоопухолевого лечения.

Показаниями к использованию внутрисплетной иммунотерапии служило наличие у пациентов опухолевых серозитов – плевритов, опухолевых перикардитов или опухолевых асцитов при резистентности опухоли к системной противоопухолевой терапии; при неэффективности стандартного лекарственного лечения в случае прогрессирования опухолевого процесса и при непереносимости цитостатиков или наличии противопоказаний к химиотерапии в связи с тяжестью общего состояния больного.

В исследование не были включены пациенты, перенесшие тяжелые инфекционные заболевания в течение 28 дней, предшествующих началу внутрисплетной биотерапии; больные с системными коллагенозами и другими аутоиммунными заболеваниями, требующими постоянного приема кортикостероидов или иммуносупрессантов; пациенты с

аллергическими, тяжелыми сердечно-сосудистыми, гематологическими, метаболическими и неврологическими заболеваниями. Также из исследования были исключены пациенты, при лечении которых в течение 21 дня до начала внутриполостной биотерапии были применены какие-либо другие противоопухолевые или иммуностимулирующие препараты. Беременность, лактация и наличие метастазов в головной мозг также являлось противопоказанием к использованию внутриполостной иммунотерапии.

Наблюдали следующее распределение больных с опухолевыми серозитами по локализации первичной опухоли: рак молочной железы (РМЖ) – 31,5% (n=64), рак яичников (РЯ) – 30,5% (n=62), немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) – 16,8% (n=34), рак желудка (РЖ) – 11,4%, (n=23), рак почки (РП) – 4,9% (n=10), рак толстой кишки (РТК) – 2,5% (n=5), мезотелиома плевры (МП) – 1,5% (n=3) и рак поджелудочной железы (РПЖ) – 0,9% (n=2). Преобладающей цитологической формой опухолевых серозитов была аденокарцинома, которая встречалась в 179 случаев (88,2%). У больных различали серозный, геморрагический и серозно-геморрагический характер экссудата. Степень экссудации (скорость накопления экссудата) у пациентов варьировала, в большинстве случаев отмечалась умеренная степень накопления злокачественного выпота – до 1,5 л/сут.

По локализации серозита пациенты были разделены на 3 группы: плеврит – 45,8% (n=93), асцит – 35,5% (n=72) и перикардит – 18,7% (n=38), в каждой из которых были сформированы подгруппы в зависимости от метода внутриполостной иммунотерапии: комбинированная клеточно-цитокриновая или цитокриновая иммунотерапия. Все больные получили по 1 курсу внутриполостной иммунотерапии.

Эффективность внутриплевральной иммунотерапии при лечении больных с опухолевыми плевритами

93 больных (25 мужчин и 68 женщин) с различными злокачественными новообразованиями, течение которых проявлялось наличием опухолевого плеврита, были разделены на 3 подгруппы по особенностям режимов внутриплевральной иммунотерапии: Ронколейкин® (РИЛ-2) + аутологичные ЛАК-клетки; Ронколейкин® (РИЛ-2) + аллогенные ЛАК-клетки; Ронколейкин® (РИЛ-2) (таблица 1).

Объективный ответ, включающий полный и частичный ответы на проводимое лечение и зарегистрированный через 4 недели после проведения каждого из вариантов внутриплевральной иммунотерапии, составил соответственно 92,9%, 93,4% и 80,0% (таблица 2). Объективный ответ в каждом случае был подтвержден данными рентгенографии и компьютерной томографии.

Показано, что характер и степень выраженности плеврального экссудата влияет на эффективность внутриплевральной иммунотерапии. Наилучшие перспективы для данного лечения изначально имели пациенты с наличием серозного ОП со слабой и умеренной степенью накопления злокачественного плеврального выпота.

Таблица 1.

Распределение больных с опухолевыми плевритами при различных режимах внутриплевральной иммунотерапии

№	Режимы внутриплевральной иммунотерапии	N, средний возраст	Распределение больных				
			по полу		по локализации первичной опухоли, n (%)		по шкале ECOG: 1-3
			м	ж			
1	Ронколейкин® (РИЛ-2) + аутологичные ЛАК-клетки	28 (100%) 57,2 лет	9 32,2%	19 67,8%	РМЖ НМРЛ РЯ РП МП	9 (32,1%) 7 (25,0%) 5 (17,9%) 4 (14,3%) 3 (10,7%)	1: 4 (14,3%) 2: 19 (67,9%) 3: 5 (17,8%)
2	Ронколейкин® (РИЛ-2) + аллогенные ЛАК-клетки	30 (100%) 58,4 лет	9 30,0%	21 70,0%	РМЖ РЯ НМРЛ РП	16 (63,3%) 7 (23,3%) 5 (16,7%) 2 (6,7%)	1: 5 (16,7%) 2: 21 (70,0%) 3: 4 (13,3%)
3	Ронколейкин® – рекомбинантный ИЛ-2 человека (РИЛ-2)	35 (100%) 55,6 лет	7 20%	28 80%	РМЖ НМРЛ РЯ РП	22 (62,8%) 5 (14,3%) 5 (14,3%) 3 (8,6%)	1: 6 (17,1%) 2: 24 (68,6%) 3: 5 (14,3%)

Таблица 2.

Клиническая эффективность различных режимов внутриплевральной иммунотерапии опухолевых плевритов

Клинический эффект	Эффективность внутриплевральной иммунотерапии, n (%)		
	Ронколейкин® + аутологичные ЛАК n = 28	Ронколейкин® + аллогенные ЛАК n = 30	Ронколейкин® (РИЛ-2) n = 35
Полный ответ	15 (53,6%)	17 (56,7%)	13 (37,2%)
Частичный ответ	11 (39,3%)	11 (36,7%)	15 (42,8%)
Объективный ответ	26 (92,9%)	28 (93,4%)	28 (80,0%)
Без эффекта	2 (7,1%)	2 (6,6%)	7 (20,0%)
Рецидив плеврита	3 (10,7%)	4 (13,3%)	8 (22,8%)
Продолжительность объективного ответа (мес.)	8,2	8,5	7,9

Результаты клинической эффективности у больных с опухолевыми плевритами в трёх различных режимах внутриплевральной иммунотерапии были вполне сопоставимы и не имели достоверных различий. После устранения ОП, как ведущего проявления заболевания, больные получали дальнейшее лечение.

Цитологическое исследование плеврального выпота в динамике показало, что до лечения в экссудате выявлялось, как правило, значительное или умеренное количество опухолевых клеток, которые в конце курса не определялись (таблица 3).

Таблица 3.

Цитологическое исследование плеврального экссудата больных в динамике при различных режимах внутриплевральной иммунотерапии опухолевых плевритов

Первичная опухоль	Количество больных с наличием опухолевых клеток в экссудате								
	Ронколейкин® (рИЛ-2) + аутологичные ЛАК n = 28			Ронколейкин® (рИЛ-2) + аллогенные ЛАК n = 30			Ронколейкин® (рИЛ-2) n = 35		
	0 сут.	8 сут.	12 сут.	0 сут.	8 сут.	12 сут.	0 сут.	8 сут.	12 сут.
РМЖ	11	8	0	16	10	1	22	10	3
НМРЛ	6	3	1	5	3	1	5	3	3
РЯ	4	2	0	7	6	0	5	6	1
РП	4	2	0	2	2	0	3	2	0
МП	3	2	1	–	–	–	–	–	–

Примечание:

0 сут. - перед началом лечения; 8 сут. - в середине курса; 12 сут. - при окончании лечения

Следует отметить, что частичная или полная регрессия экссудации наступала только в том случае, когда в плевральном выпоте в конце иммунотерапии отсутствовали опухолевые клетки, и выявлялось значительное количество активированных лимфоидных клеток типа иммунобластов и их митозов.

Генерация активированных киллерных клеток, полученных из плеврального экссудата (аутологичные ЛАК) или из периферической крови здоровых доноров (аллогенные ЛАК) при воздействии на них рИЛ-2 *ex vivo*, а также ЛАК-клетки, выделенные из плеврального экссудата при ИЛ-2-терапии в монорежиме, имели иммунофенотип натуральных киллеров с выраженными адгезивными свойствами и высоким цитотоксическим потенциалом. В процессе лечения наблюдалась адгезия активированных форм лимфоцитов к опухолевым клеткам, как начальный визуализируемый этап их последующего лизиса.

В то же время возможность использования МЛ, выделенных из плевральных экссудатов больных с ОП для рИЛ-2/ЛАК-иммунотерапии, имеет существенные ограничения, так как после предшествующей химиотерапии в экссудате пациентов лимфоидные клетки либо могут отсутствовать, либо быть не многочисленны, при этом опухолевые клетки в экссудате преобладают. Кроме того, среди лимфоцитов опухолевых экссудатов пациентов могла возрастать распространённость Т-регуляторных клеток с фенотипом CD4+/CD25+/Foxp3+,

участвующих в формировании толерантности и незначительно подавляющих пролиферативную и киллерную активность эффекторов противоопухолевого иммунитета.

В то же время аллогенные ЛАК-клетки обладают избирательной противоопухолевой активностью по отношению к опухолевым клеткам различного гистогенеза, не оказывая при этом достоверного влияния на жизнеспособность клеток нормальных тканей. В отличие от аутологичных, аллогенные ЛАК-клетки, использованные для внутриплевральной иммунотерапии, содержали ничтожно малое количество (около 3%) супрессорного подтипа Т-рег, что не является принципиальным для реализации адекватного противоопухолевого ответа. Всё это указывает на целесообразность использования аллогенных ЛАК-клеток для рИЛ-2/ЛАК-терапии ОП.

Активированные лимфоциты, генерированные из МЛ плеврального экссудата в процессе внутриплевральной ИЛ-2-иммунотерапии в монорежиме, по морфологическим, иммунофенотипическим и функциональным характеристикам были подобны аллогенным (донорским) ЛАК-клеткам. Они характеризовались повышенным содержанием субпопуляций НК и Т-хелперных лимфоцитов, обладали выраженной цитотоксической активностью в отношении опухолевых клеток различного гистогенеза, а также повышенными пролиферативными свойствами, хотя несколько отличались сниженным уровнем экспрессии ряда поверхностных антигенов и степенью цитотоксичности.

Таким образом, сравнение функциональных свойств активированных лимфоцитов, обладающих противоопухолевой активностью, и клинической эффективности каждого из режимов внутриплевральной иммунотерапии указывает на их сопоставимость и отсутствие достоверных отличий. Однако внутриплевральная иммунотерапия рИЛ-2 в монорежиме (препарат Ронколейкин®) в отличие от рИЛ-2/ЛАК терапии более проста и доступна для применения в отечественной онкологической практике.

Безопасность внутриплевральной иммунотерапии при лечении больных с опухолевыми плевритами. Внутриплевральная иммунотерапия ОП, в целом, удовлетворительно переносится пациентами и вызывала, главным образом, гриппоподобный синдром, основным проявлением которого является гипертермия и общая слабость (таблица 4). В большинстве случаев эти побочные эффекты имели умеренный характер и не требовали фармакологической коррекции. Выраженная гипертермия быстро и эффективно купировалась нестероидными противовоспалительными препаратами.

Таблица 4.

Безопасность применения различных режимов внутривнутриплевральной иммунотерапии опухолевых плевритов

Побочные эффекты	Встречаемость побочных эффектов внутривнутриплевральной иммунотерапии					
	Ронколейкин® + аутологичные ЛАК n = 28		Ронколейкин® + аллогенные ЛАК n = 30		Ронколейкин® (РИЛ-2) n = 35	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Гипертермия	23	82,1	25	83,3	27	77,1
Субфебрильная (до 38 ⁰ С)	14	50,0	15	50,0	14	40,0
Фебрильная:	9	32,1	10	33,3	13	37,1
а) умеренная (38,5-39 ⁰ С)	6	21,4	7	23,3	9	25,7
б) выраженная (выше 39 ⁰ С)	3	10,7	3	10,0	4	11,4
Слабость 1-2 ст.	20	71,4	10	33,3	11	31,4
Озноб	10	35,7	21	70,0	27	77,1
Гипотензия	4	14,3	5	16,7	14	40,0
Тошнота	1	3,5	1	3,3	13	37,1

Таким образом, согласно полученным данным, метод внутривнутриплевральной иммунотерапии опухолевых плевритов высокоэффективен и низкотоксичен, его целесообразно применять у больных при прогрессировании злокачественных новообразований, при неэффективной системной терапии, а также при индивидуальной непереносимости цитостатиков или при наличии противопоказаний к химиотерапии.

Эффективность внутривнутрибрюшинной иммунотерапии при лечении больных с опухолевыми асцитами

72 больных, у которых течение опухолевого процесса сопровождалось развитием асцита, включали 18 мужчин и 54 женщины. Все пациенты были разделены на 2 подгруппы в соответствии с режимом проводимой внутривнутрибрюшинной иммунотерапии: Ронколейкин® (РИЛ-2) + аллогенные ЛАК-клетки; Ронколейкин® (РИЛ-2) (таблица 5).

Оценка эффективности лечения показала, что объективный ответ, включающий полный и частичный ответы после проведения каждого из указанных режимов внутривнутрибрюшинной иммунотерапии (РИЛ-2/ЛАК и РИЛ-2), составил 73,2% и 61,3%, соответственно (таблица 6). Объективный ответ в каждом случае был подтверждён данными рентгенографии и компьютерной томографии.

Более эффективной внутривнутрибрюшинная иммунотерапия была у пациентов с серьезным опухолевым асцитом и со слабой или умеренной степенью накопления экссудата в брюшной

полости. У пациентов, не ответивших на лечение, отмечалось накопление экссудата в прежнем режиме, хотя у них наблюдали улучшение состояния на фоне лечения за счёт полной систематической эвакуации экссудата.

Таблица 5.

Распределение больных с опухолевыми плевритами при различных режимах внутрибрюшинной иммунотерапии

№	Режимы внутрибрюшинной иммунотерапии	N, средний возраст	Распределение больных				
			по полу		по локализации первичной опухоли, n (%)		по шкале ECOG: 1-3
			м	ж			
1	Ронколейкин® (РИЛ-2) + аллогенные ЛАК-клетки	41 (100%) 58,4 лет	9 21,9%	32 78,1%	РЯ РЖКТ	23 (56,1%) 18 (43,9%)	1: 10 (24,4%) 2: 24 (68,6%) 3: 7 (17,1%)
2	Ронколейкин® (РИЛ-2) - рекомбинантный ИЛ-2 человека	31 (100%) 55,2 лет	9 29,9%	22 70,1%	РЯ РЖКТ РМЖ	17 (54,8%) 12 (38,6%) 2 (6,4%)	1: 8 (25,8%) 2: 27 (54,8%) 3: 6 (19,4%)

Таблица 6.

Клиническая эффективность различных режимов внутрибрюшинной иммунотерапии опухолевых асцитов

Клинический эффект	Эффективность внутрибрюшинной иммунотерапии, n (%)		P
	Ронколейкин® (РИЛ-2) + аллогенные ЛАК, n = 41	Ронколейкин® (РИЛ-2), n = 31	
Полный ответ	16 (39,1%)	6 (19,4%)	0,45
Частичный ответ	14 (34,1%)	13 (41,9%)	0,57
Объективный ответ	30 (73,2%)	19 (61,3%)	0,67
Без эффекта	11 (26,8%)	12 (38,7%)	0,52
Рецидив асцита	8 (19,5%)	7 (25,6%)	0,52
Продолжительность объективного ответа (мес.)	5,1	4,8	0,74

Оценка в крови больных раком яичников с опухолевым асцитом онкомаркёра СА-125 показала, что более чем у 50% пациенток наблюдали достоверное снижение сывороточного уровня этого онкомаркёра, что дополнительно указывает на эффективность проводимого противоопухолевого лечения.

Цитологическое исследование асцитической жидкости у ответивших на лечение больных диссеминированным раком яичников и органов ЖКТ выявило отсутствие в середине или в конце лечения опухолевых клеток (таблица 7) на фоне увеличения в выпоте активированных лимфоцитов типа иммунобластов.

РИЛ-2 способствовал увеличению цитотоксической активности аллогенных ЛАК, а также МЛ асцитической жидкости при внутривнутрибрюшинном введении. Полученные в результате введения РИЛ-2 в брюшную полость лимфоциты по цитотоксической активности в отношении аутологичных опухолевых клеток асцита и по иммунофенотипу были подобны ЛАК.

Таблица 7.

Цитологическое исследование асцитической жидкости больных в динамике при различных режимах внутривнутрибрюшинной иммунотерапии опухолевых асцитов

Первичная опухоль	Количество больных с наличием опухолевых клеток в экссудате					
	Ронколейкин® (РИЛ-2) + аллогенные ЛАК, n = 41			Ронколейкин® (РИЛ-2), n = 31		
	0 сут.	8 сут.	12 сут.	0 сут.	8 сут.	12 сут.
Рак яичников	23	14	3	17	10	5
Рак желудка	11	9	5	7	5	4
Рак толстой кишки	4	3	1	3	2	1
Рак поджелудочной железы	2	2	2	2	2	2
Рак Фатерова соска	1	1	0	–	–	–
Рак молочной железы	–	–	–	2	1	0

Примечание:

0 сут. - перед началом лечения; 8 сут. - в середине курса; 12 сут. - при окончании лечения

Следует отметить, что принципиальным положительным моментом предлагаемой схемы иммунотерапии ОА является возможность проведения дальнейшего системного лекарственного лечения.

Безопасность внутривнутрибрюшинной иммунотерапии при лечении больных с опухолевыми асцитами. Внутривнутрибрюшинная РИЛ-2-иммунотерапия практически не вызывает у больных побочных эффектов, за исключением проявлений гриппоподобного синдрома (гипертермии, озноба и общей слабости), которые при необходимости купируются антипиретиками. Как правило, реакция гипертермии у больных проявлялась в начале иммунотерапии. Наблюдаемые при внутривнутрибрюшинной иммунотерапии спастические боли эффективно купировались обычными дозами спазмолитиков (таблица 8). Изменения показателей периферической крови, функции почек и печени при данном виде лечения не отмечалось. Аллергические реакции и какие-либо иные виды непереносимости иммунотерапии, требующие отмены лечения или снижения доз РИЛ-2 и ЛАК-клеток у пациентов не были зарегистрированы.

Таким образом, метод внутривнутрибрюшинной иммунотерапии опухолевых асцитов целесообразно применять у больных при прогрессировании рака яичников и органов ЖКТ

после 1-2 линий полихимиотерапии в виде проявлений микро- и макроканцероматоза брюшины и ОА, а также при индивидуальной непереносимости цитостатиков или противопоказаниям к их назначению. При этом следует отметить хорошую переносимость и низкую токсичность данного метода иммунотерапии.

Таблица 8.
Безопасность применения различных режимов внутрибрюшинной иммунотерапии опухолевых асцитов

Побочные эффекты	Встречаемость побочных эффектов внутрибрюшинной иммунотерапии			
	Ронколейкин® (РИЛ-2) + аллогенные ЛАК, n = 41		Ронколейкин® (РИЛ-2), n = 31	
	абс.	%	абс.	%
Гипертермия	37	90,2	25	80,6
Субфебрильная (до 38 ⁰ С)	20	48,8	15	48,3
Фебрильная:	17	41,4	10	32,2
а) умеренная (38,5-39 ⁰ С)	11	26,8	8	25,8
б) выраженная (выше 39 ⁰ С)	6	14,6	2	6,4
Общая слабость	32	78,0	26	83,8
Озноб	14	34,1	10	32,2
Гипотензия	9	21,9	9	29,0
Тошнота.	3	7,3	2	6,4
Спастические боли в животе	13	31,7	8	25,8

Эффективность внутриперикардальной иммунотерапии при лечении больных с опухолевыми перикардитами

38 больных (18 мужчин и 54 женщины) с опухолевым перикардитом были разделены на 2 подгруппы в соответствии с режимом проводимой внутриперикардальной иммунотерапии: Ронколейкин® (РИЛ-2) + аллогенные ЛАК-клетки; Ронколейкин® (РИЛ-2) (таблица 9).

При проведении внутриперикардальной иммунотерапии объективный ответ, подтверждённый данными эхокардиографии и компьютерной томографии ОГК, при различных режимах лечения (РИЛ-2/ЛАК и РИЛ-2) был зарегистрирован в 95,7% и 86,7%, соответственно (таблица 10).

Таблица 9.

Распределение больных с опухолевыми перикардитами при различных режимах внутривнутриперикардиальной иммунотерапии

№	Режимы внутривнутриперикардиальной иммунотерапии	N, средний возраст	Распределение больных				
			по полу		по локализации первичной опухоли, n (%)		по шкале ECOG: 1-3
			м	ж			
1	Ронколейкин® (pИЛ-2) + аллогенные ЛАК-клетки	23 (100%) 48,6 лет	9 39,2%	14 60,8%	НМРЛ РМЖ РЯ МП	9 (39,1%) 9 (39,1%) 4 (17,4) 1 (4,4)	1: 3 (13,1%) 2: 16 (69,5%) 3: 4 (17,4 %)
2	Ронколейкин® (pИЛ-2) - рекомбинантный ИЛ-2 человека	15 (100%) 53,4 лет	5 33,3%	10 66,7%	НМРЛ РМЖ РЯ РП	6 (40,0%) 5 (33,3%) 3 (20,0%) 1 (6,7%)	1: 1 (6,7%) 2: 9 (60,0%) 3: 5 (33,3%)

Таблица 10.

Клиническая эффективность различных режимов внутривнутриперикардиальной иммунотерапии опухолевых перикардитов

Клинический эффект	Эффективность внутривнутриперикардиальной иммунотерапии, n (%)		P
	Ронколейкин® (pИЛ-2) + аллогенные ЛАК, n = 23	Ронколейкин® (pИЛ-2), n = 15	
Полный ответ	14 (60,9%)	8 (53,4%)	0,57
Частичный ответ	8 (34,8%)	5 (33,3%)	1
Объективный ответ	22 (95,7%)	13 (86,7%)	0,52
Без эффекта	1 (4,3%)	2 (13,3%)	0,67
Рецидив перикардита	2 (8,6%)	1 (6,6%)	0,74
Продолжительность объективного ответа (мес.)	3,4	3,2	1

Таблица 11.

Цитологическое исследование перикардиальной жидкости больных в динамике при различных режимах внутривнутриперикардиальной иммунотерапии опухолевых перикардитов

Первичная опухоль	Количество больных с наличием опухолевых клеток в экссудате					
	Ронколейкин® (pИЛ-2) + аллогенные ЛАК, n = 23			Ронколейкин® (pИЛ-2), n = 15		
	0 сут.	3 сут.	5-7 сут.	0 сут.	3 сут.	5-7 сут.
НМРЛ	9	5	1	9	6	2
Рак молочной железы	9	3	0	9	4	0
Рак яичников	4	1	0	4	2	0
Мезотелиома плевры	1	1	0	–	–	–
Рак почки	–	–	–	1	1	0

Примечание:

0 сут. - перед началом лечения; 3 сут. - в середине курса; 5-7 сут. - при окончании лечения.

Наибольшая частота полных ответов на внутривнутриперикардальную иммунотерапию была отмечена у больных с серозным характером экссудата, полное прекращение накопления жидкости отмечено у пациентов со слабой степенью накопления перикардального экссудата.

Данные цитологического исследования перикардальной жидкости больных в динамике при различных режимах внутривнутриперикардальной иммунотерапии опухолевых перикардитов представлены в таблице 11. Присутствие опухолевых клеток в экссудате напрямую коррелировало с неэффективностью внутривнутриперикардальной иммунотерапии.

Аллогенные ЛАК и культуры активированных лимфоцитов из перикардального выпота представлены различными субпопуляциями эффекторных клеток, среди которых достоверно выделялись клетки с фенотипом НК и Т-хелперных лимфоцитов с высоким уровнем экспрессии молекул адгезии (CD57, CD58), активационных антигенов (CD25, CD38, HLA-DR) и выраженной цитотоксичностью в отношении злокачественно трансформированных клеток. Морфологически активированные в процессе лечения в полости перикарда больного лимфоциты ничем не отличались от аллогенных (донорских) ЛАК-клеток.

Таким образом, при сравнении двух лечебных режимов внутривнутриперикардальной иммунотерапии – клеточной и цитокиновой – не выявлено достоверных различий в их клинической эффективности.

Безопасность внутривнутриперикардальной иммунотерапии при лечении больных с опухолевыми плевритами. Внутривнутриперикардальная иммунотерапия при опухолевых перикардитах вызывала у большинства больных лишь проявления гриппоподобного синдрома (гипертермия и общая слабость), как следствие стимуляции противоопухолевого иммунитета. Эти побочные эффекты, в целом, легко купировались пероральными антипиретиками. К редким побочным эффектам следует отнести гипотензию. У пациентов, получавших внутривнутриперикардальную рИЛ-2-иммунотерапию, не отмечалось явлений тошноты или рвоты, а также иных диспептических расстройств (таблица 12).

Таким образом, учитывая высокую эффективность и хорошую переносимость, внутривнутриперикардальная иммунотерапия при опухолевых перикардитах может рассматриваться как один из этапов комбинированного или комплексного лечения больных с диссеминированными злокачественными новообразованиями. Предлагаемый метод характеризуется высокой эффективностью и низкой токсичностью.

Таблица 12.

Безопасность применения различных режимов внутриверикардальной иммунотерапии
опухолевых перикардитов

Побочные эффекты	Встречаемость побочных эффектов внутриперикардальной иммунотерапии			
	Ронколейкин® (РИЛ-2) + аллогенные ЛАК, n = 23		Ронколейкин® (РИЛ-2), n = 15	
	абс.	%	абс.	%
Гипертермия	20	86,9	12	80,0
Субфебрильная (до 38 ⁰ С)	15	65,2	8	53,3
Фебрильная:	5	21,7	4	26,7
а) умеренная (38,5-39 ⁰ С)	4	17,4	4	26,7
б) выраженная (выше 39 ⁰ С)	1	4,3	0	0
Озноб	7	30,4	5	33,3
Общая слабость	14	60,8	9	60,0
Гипотензия	2	8,7	1	6,7
Тошнота	1	4,3	0	0

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Новые возможности лечения опухолевых серозитов появляются благодаря развитию методов биотерапии злокачественных опухолей, в частности, внутрисплетной иммунотерапии рекомбинантным интерлейкином-2 (цитокина, ответственного за пролиферацию и активацию лимфоцитов) и лимфокин-активированными киллерными клетками (ЛАК), которые по своим иммунобиологическим свойствам очень схожи с натуральными киллерами.

В процессе внутрисплетной рИЛ-2/ЛАК и рИЛ-2-иммунотерапии, согласно результатам цитологического исследования экссудата, у больных с опухолевыми серозитами, на фоне появления активированных лимфоцитов, отмечается дегенерация опухолевых клеток с их последующим исчезновением, что коррелирует с наступлением объективного клинического эффекта.

Предложенные режимы внутрисплетной клеточно-цитокиновой и цитокиновой иммунотерапии достоверно не различаются по своей эффективности и характеризуются низкой токсичностью. Однако, учитывая полученные в исследовании данные, внутрисплетная рИЛ-2-иммунотерапия более доступна и проста в применении в отечественной онкологической практике в отличие от клеточно-цитокиновой иммунотерапии, требующей специализированных иммунологических лабораторий и подготовленного персонала, владеющего клеточными технологиями.

Внутрисплетная рИЛ-2-иммунотерапия (препарат Ронколейкин®) у больных с опухолевыми серозитами, резистентными к системной лекарственной терапии, характеризуется высокой клинической эффективностью и позволяет достичь объективного ответа при опухолевых плевритах (80,0%, продолжительность ответа 7,9 мес.), опухолевых асцитах (61,3%, продолжительность ответа 4,8 мес.) и опухолевых перикардитах (86,7%, продолжительность ответа 3,2 мес.). Данный вид иммунотерапии не вызывает серьезных побочных эффектов, за исключением умеренных и обратимых проявлений гриппоподобного синдрома, как проявления стимуляции противоопухолевого клеточного иммунитета.

Внутрисплетная иммунотерапия расширяет возможности противоопухолевого лечения онкологического больного с диссеминацией опухолевого процесса. В отличие от неспецифических склерозирующих агентов (тальк, тетрациклин, доксициклин и т.п.) и цитостатиков (цисплатин, блеомицин и др.), приводящих к развитию грануляционной ткани, которая затем нередко инфильтрируется опухолью, иммунотерапия стимулирует местный противоопухолевый клеточный иммунитет и, тем самым, способствует лизису опухолевых клеток. Иммунотерапия также выгодно отличается от химиотерапии отсутствием тяжёлых

проявлений токсичности и возможностью применения в случае множественной лекарственной резистентности опухоли.

Наконец, новые методы биотерапии позволяет улучшать качество жизни данной категории пациентов за счёт купирования водно-электролитно-белкового дисбаланса и устранения органной компрессии, которые вызваны экссудацией при опухолевых серозитах.

Таким образом, ИЛ-2-иммунотерапия может рассматриваться как один из этапов комбинированного или комплексного лечения больных с диссеминированными злокачественными новообразованиями. Полученные в настоящей работе данные свидетельствуют о высокой эффективности и хорошей переносимости внутриволостной биотерапии у пациентов с опухолевыми серозитами при различных злокачественных новообразованиях. Предложенные методы могут быть рекомендованы для лечения больных с метастатическими плевритами, асцитами и перикардитами при исходной лекарственной резистентности опухоли или при отсутствии клинического эффекта на фоне двух и более линий системной противоопухолевой терапии, а также у онкологических больных, которым лечение цитостатиками не показано в связи с тяжестью общего состояния больного (ECOG/ВОЗ-3). Широкое внедрение внутриволостной комбинированной с ЛАК-клетками или монотерапии рИЛ-2 в клиническую практику онколога, несомненно, оптимизирует результаты лечения больных с опухолевыми серозитами.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

У больных с диссеминированными злокачественными новообразованиями, осложнёнными опухолевыми серозитами, при развитии резистентности в результате системного противоопухолевого лекарственного лечения, при общем тяжёлом состоянии больных (ECOG/ВОЗ 2-3), при котором невозможно проведение системной или лучевой терапии, а также при изначально низкочувствительных к цитостатикам опухолей, рекомендовано проведение внутриполостной биотерапии.

- **При опухолевых плевритах** проводить внутриплевральную иммунотерапию по схеме:

а) после максимального осушения плевральной полости внутриплеврально через катетер «Плеврокан» вводить рекомбинантный интерлейкин-2 (Ронколейкин®) в монорежиме 1 раз в день по 1 млн. МЕ в 20 мл физиологического раствора в 1-5, 8-12 дни с осушением плевральной полости через 1-2 дня, при завершении биотерапии «Плеврокан» необходимо удалить;

б) при отсутствии эффекта от введения рИЛ-2 в монорежиме, рекомендуется дополнить внутриплевральную биотерапию использованием аллогенных ЛАК-клеток, полученных из мононуклеарных лейкоцитов периферической крови здоровых доноров по схеме: после дренирования и катетеризации плевральной полости и её максимального осушения внутриплеврально вводить донорские ЛАК-клетки по 100-150 млн. МЕ в 20 мл физиологического раствора, в 1-5, 8-12 дни с осушением плевральной полости через 1-2 дня, при завершении биотерапии «Плеврокан» необходимо удалить.

- **При опухолевых асцитах** проводить внутрибрюшинную иммунотерапию по схеме:

а) после максимального осушения брюшной полости внутрибрюшинно через катетер «Плеврокан» вводить рекомбинантный интерлейкин-2 (Ронколейкин®) в монорежиме по 1 млн. МЕ в 50 мл физиологического раствора 1 раз в день в 1-5, 8-12, 15-19 дни, с осушением брюшной полости через 1-2 дня, при завершении биотерапии «Плеврокан» необходимо удалить;

б) при отсутствии эффекта от введения рИЛ-2 в монорежиме, следует дополнить внутрибрюшинную биотерапию использованием аллогенных ЛАК-клеток, полученных из мононуклеарных лейкоцитов периферической крови здоровых доноров, по схеме: после максимального осушения брюшной полости внутрибрюшинно через катетер вводить донорские ЛАК-клетки по 100-150 млн. МЕ в 20 мл физиологического раствора, в 1-3, 8-10, 15-17 дни с осушением брюшной полости через 1-2 дня, при завершении биотерапии «Плеврокан» необходимо удалить.

- *При опухолевых перикардитах* проводить внутривнутриперикардальную иммунотерапию по схеме:

а) после максимального осушения полости перикарда внутривнутриперикардально через катетер «Плеврокан» вводить рекомбинантный интерлейкин-2 (Ронколейкин®) в монорежиме по 1 млн. МЕ в 20 мл физиологического раствора 1 раз в день 1-5, 7-8 дни, с осушением полости перикарда через 1-2 дня, при завершении биотерапии «Плеврокан» необходимо удалить;

б) при отсутствии эффекта после введения рИЛ-2 в монорежиме, следует дополнить внутривнутриперикардальную биотерапию использованием аллогенных ЛАК-клеток, полученных из мононуклеарных лейкоцитов периферической крови здоровых доноров, по схеме: после максимального осушения полости перикарда внутривнутриперикардально через катетер вводить донорские ЛАК-клетки по 100 млн. МЕ в 20 мл физиологического раствора, в 1-5 дни с осушением полости перикарда через 1-2 дня, при завершении биотерапии «Плеврокан» необходимо удалить.

Цитологический контроль экссудатов серозных полостей рекомендуется проводить до начала и после окончания внутривнутриполостной биотерапии. Контроль с помощью методов лучевой диагностики за течением опухолевого серозита проводить до начала лечения, в конце лечения, через 1 месяц и далее каждые 3 месяца.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВБХТ	—	внутрибрюшинная химиотерапия
ИИГХ	—	интраоперационная интраперитонеальная гипертермическая химиоперфузия
ИЛ	—	интерлейкин
ИНФ	—	интерферон
КТ	—	компьютерная томография
ЛАК	—	лимфокин-активированные киллеры
МЛ	—	моноклеарные лейкоциты
МПл	—	мезотелиома плевры
МРТ	—	магнитно-резонансная томография
НК	—	натуральный киллер
НМРЛ	—	немелкоклеточный рак легкого
ОА	—	опухолевый асцит
ОП	—	опухолевый плеврит
ОПк	—	опухолевый перикардит
ОС	—	опухолевые серозиты
ПО	—	полный ответ
ПХТ	—	полихимиотерапия
РЖ	—	рак желудка
РЖКТ	—	рак органов желудочно-кишечного тракта
РМЖ	—	рак молочной железы
РП	—	рак почки

ЛИТЕРАТУРА

1. Абашин С.Ю. Митоксантрон в лечение опухолевых плевритов и асцитов: Дис. ... канд. мед. наук: 14.00.14 / С.Ю. Абашин. — М., 1995. — 112 с.
2. Бычков М.Б. Современные подходы к лечению больных с опухолевым плевритом, резистентным к системной терапии / М.Б. Бычков, **К.С. Титов**, В.А. Горбунова, Д.В. Филоненко, Л.В. Демидов, М.В. Киселевский, Е.М. Трещалина // Российский онкологический журнал. — 2013.— № 3. — С.4-8.
3. Гарин А.М. Десять наиболее распространенных злокачественных опухолей / А.М. Гарин, И.С. Базин. — М.: МАКС Пресс, 2010. — 156 с.
4. Давыдов М.И. Адоптивная иммунотерапия опухолевых плевритов. Новое в онкологии: Сб. научных трудов. Вып. 5 / М.И. Давыдов, К.Р. Оразгельдыев, С.М. Волков и др. — М., 2001. — С. 72-88.
5. Кашикова Х.Ш. Лекарственная терапия опухолевых плевритов: Дис. канд. мед. наук: 14.0014. / Х.Ш. Кашикова. — М., 1989.
6. Сельчук В.Ю. Опухолевые серозиты (плевриты, асциты и перикардиты) / В.Ю. Сельчук, М.Б. Бычков, М.В. Киселевский. — М.: Медицинская практика, 2011. — С. 278.
7. Синельников И.Е. Клиническая эффективность ex vivo активированных NK-клеток при метастатических плевритах: Дис. ... канд. мед. наук: 14.01.12 / И.Е. Синельников. — М., 2012. — 100 с.
8. Титов К.С. Клиническая эффективность внутриполостной биотерапии у больных с опухолевыми серозитами / К.С. Титов, Л.В. Демидов, И.Ж. Шубина, А.Н. Грицай, А.В. Егорова, М.В. Киселевский. // Российский онкологический журнал. — 2015.— №2.— С. 8-12.
9. Титов К.С. Использование рекомбинантного интерлейкина-2 при внутривлевром лечениии опухолевых плевритов / К.С. Титов, М.В. Киселевский, Л.В. Демидов, И.Н.Михайлова И.Ж.Шубина, Л.М.Родионова, И.Е. Синельников, К.Ю. Тополь, А.Н. Грицай // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 2009. — № 11. — С. 547-549.
10. Титов К.С. Внутрибрюшинная биотерапия при опухолевых асцитах / К.С. Титов, В.Ю. Сельчук, А.Н. Грицай, А.К. Антонов, О.В. Титова, М.В. Киселевский // Паллиативная медицина и реабилитация. — 2010. — №4. — С. 30-34.
11. Титов К.С. Внутриперикардальная иммунотерапия опухолевых перикардитов / К.С. Титов, М.В. Киселевский, В.Ю. Сельчук, А.Н. Грицай, Н.Ю. Анисимова // Сибирский медицинский журнал. — 2011. — № 5.— С. 47-52.
12. Филоненко Д.В. Плевродез опухолевых плевритов с использованием бинарных каталитических систем: Дис. ... канд. мед. наук: 14.01.12 / Д.В. Филоненко. — М., 2013. — 120 с.

13. Andrews B.S. The role of immune complexes in the pathogenesis of pleural effusions / B.S. Andrews, N.S. Arora, M.F. Shadforth et al. // *Am. Rev. Respir. Dis.* — 1981. — Vol. 124. — C. 115-120.
14. Antony V.B. Pathogenesis of malignant pleural effusions and talc pleurodesis / V.B. Antony // *Pneumologie.* — 1999. — Vol. 53. — P. 493-498.
15. Antony V.B. Immunological mechanisms in pleural disease / V.B. Antony // *Eur. Respir. J.* — 2003. — Vol. 21. — P. 539-544.
16. Bayly T.C. Tetracycline and quinacrine in the control of malignant pleural effusions / T.C. Bayly, D.L. Kisher, A. Sybert et al. // *Cancer.* — 1978. — Vol. 41. — P. 1188-1192.
17. Belani C.P. Cost effectiveness analysis of pleurodesis in the management of malignant pleural effusion / C.P. Belani, T.R. Einardson, S.R. Arikian et al. // *J. Oncol. Management.* — 1995. — Vol. 1, N 2. — P. 24.
18. Eliceiri B.P. The role of v integrins during angiogenesis: Insights into potential mechanisms of action and clinical development / B.P. Eliceiri, D.A. Cheresh // *J. Clin. Invest.* — 1999. — Vol. 103. — P. 1227-1230.
19. Giuliani F. Irinotecan and mitomycin as second- line treatment in advanced gastric cancer patients. A phase II study of the Gruppo Oncologico dell' Italia Meridionale / F. Giuliani, E. Maiello, S. Molica et al. // *Proc. ASCO.* — 2004. — Abstr. 4235.
20. Katlic M.R. Video-assisted thoracic surgery utilizing local anesthesia and sedation / M.R. Katlic // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* — 2006. — Vol. 30, N 3. — P. 529-532.
21. Kefford R.F. Intracavitary adriamycin, nitrogen mustard and tetracycline in the control of malignant effusions / R.F. Kefford, R.L.Woods, R. Fox et al. // *Med. J. Austral.* — 1980. — Vol. 2. — P. 447-448.
22. Kiselevsky M.V. Malignant effusions. Pleurites, ascites, pericardites / M.V/ Kiselevsky (eds.). — Springer, — 2012. — P.153.
23. Levy P.Y. Etiologic diagnosis of 204 pericardial effusions / P.Y. Levy, R. Corey, P. Berger et al. // *Medicine.* — 2003. — Vol. 82. — P. 385-391.
24. Miller E.J. Interleukin=8: An important neutrophil chemotaxin in some cases of exudative pleural effusions / E.J. Miller, S. Idell // *Exp. Lung. Res.* — 1993. — Vol. 19. — P. 589-601.
25. Mulvagh S.L. Usefulness of nuclear magnetic resonance imaging for evaluation of pericardial effusions, and comparison with two-dimensional echocardiography / S.L. Mulvagh, R. Rokey, G.W. Vick et al. // *Am. J. Cardiol.* — 1989. — Vol. 64. — P. 1002-1009.
26. Mulvany D. Vesico-coelomic drainage / D. Mulvany // *Lancet.* — 1955. — Vol. 2. — P. 748.

27. Owens M.W. Nitric oxide synthesis by rat pleural mesothelial cells: induction by cytokines and lipopolysaccharide / M.W. Owens, M.B. Grisham // *Am. J. Physiol.* — 1993. — Vol. 265. — P. 110-116.
28. Owens M.W. Nitric oxide synthesis by rat pleural mesothelial cells: induction by growth factors and lipopolysaccharide / M.W. Owens, S.A. Milligan, M.B. Grisham // *Exp. Lung. Res.* — 1995. — Vol. 21. — P. 731-742.
29. Richard H.M. PleuRx tunneled catheter in the management of malignant ascites / H.M. Richard, D.M. Coldwell, R.L. Boyd-Kranis et al. // *J. Vasc. Interv. Radiol.* — 2001. — Vol. 12. — P. 373-375.
30. Ridwelski K. Docetaxel and cisplatin combination is active in advanced metastatic and recurrent gastric carcinoma: results of a pilot study and confirmatory multicentric study / K. Ridwelski, E. Kettner, H. Keilholz et al. // *Proc. ASCO.* — 2000. — Abstr. 1147.
31. Shield P.W. Markers for metastatic adenocarcinoma in serous effusion specimens / P.W. Shield, J.J. Callan P.L. Devine // *Diag. Cytol.* — 1994. — Vol. 11. — P. 237-245.
32. Speyer J.L. Phase I and pharmacological studies of 5-fluorouracil administered intraperitoneally / J.L. Speyer, J.M. Collins, R.L. Dedrick et al. // *Cancer Res.* — 1980. — Vol. 40. — P. 567-572.
33. Yamaduchi Y. Locoregional immunotherapy of bay intraperitoneal administration of OK-432 plus IL-2 in gastric cancer patients / Y. Yamaduchi, Y. Satoh, E. Miyahara et al. // *Anticancer Res.* — 1995. — Vol. 15. — P. 2201-2206.
34. Yared K. Multimodality imaging of pericardial diseases / K. Yared, A.L. Baggish, M.H. Picard et al. // *JACC Cardiovasc. Imaging.* — 2010. — Vol. 3, N 6. — P. 650-660.

ФГУ «НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ДЕТСКИХ
ИНФЕКЦИЙ ФМБА РОССИИ»

ГОУ ВПО «САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ
ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ФЕДЕРАЛЬНОГО АГЕНСТВА ПО ЗДРАВООХРАНЕНИЮ
И СОЦИАЛЬНОМУ РАЗВИТИЮ»

ПРИМЕНЕНИЕ РОНКОЛЕЙКИНА[®]
(рекомбинантного интерлейкина-2 человека)
ПРИ ВНУТРИПОЛОСТНОЙ ИММУНОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ
С ОПУХОЛЕВЫМИ СЕРОЗИТАМИ

Пособие для врачей

Под редакцией академика РАМН, заслуженного деятеля науки РФ,
Профессора, д.м.н. Ю.В. Лобзина

Подписано в печать 31.05.16
Формат 60x84/16. Бумага офсетная.
Гарнитура Times New Roman.
Печать офсетная. Усл. Печ. л. 2
Тираж 1000 экз. Заказ №2506/1
Издательство «СИНЭЛ»
Отпечатано в типографии «СИНЭЛ»
194223, г. Санкт-Петербург, ул. Курчатова, д.10