

ВНУТРИПОЛОСТНАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ РОНКОЛЕЙКИНОМ ПРИ ХИМИОРЕЗИСТЕНТНЫХ ОПУХОЛЕВЫХ СЕРОЗИТАХ

К. Титов¹, кандидат медицинских наук,
М. Киселевский², доктор медицинских наук, профессор,
И. Шубина², доктор биологических наук,
Р. Израилов¹, доктор медицинских наук, профессор,
Н. Семенов¹

¹Московский клинический научно-практический центр
Департамента здравоохранения Москвы

²Российский онкологический научный центр
им. Н.Н.Блохина, Москва

E-mail: ks-titov@mail.ru

Оценены клиническая эффективность и безопасность внутрисполостной противоопухолевой иммунотерапии рекомбинантным интерлейкином-2 (Ронколейкин) у пациентов с опухолевыми серозитами, резистентных к системной противоопухолевой терапии.

Ключевые слова: иммунотерапия, опухолевые серозиты, интерлейкин-2.

В онкологии для повышения эффективности системы противоопухолевого иммунного ответа используют различные цитокины и активированные иммунокомпетентные клетки [1–3, 7, 8, 12]. Метод клеточной адоптивной иммунотерапии основан на экстракорпоральной генерации из мононуклеарных лейкоцитов в присутствии рекомбинантного интерлейкина-2 (ИЛ2), лимфокинактивированных киллеров (ЛАК) с их последующим введением в организм больного [1, 2, 9, 10, 12]. Для реализации лизиса опухолевых клеток ЛАК, как и натуральным киллерам, не нужна антигенная презентация, в данном случае сигналом для киллинга служит слабая экспрессия или ее отсутствие на опухолевых клетках главного комплекса гистосовместимости (МНС – major histocompatibility complex) [1–3, 12].

Нередко низко- и недифференцированные опухолевые клетки на различных стадиях прогрессии теряют МНС и, соответственно, становятся мишенью для натуральных киллеров и ЛАК. Группа американских ученых во главе с С. Розенбергом в начале 90-х годов прошлого столетия провела первые клинические исследования системного введения высоких доз ИЛ2 в комбинации с ЛАК-клетками. Клиническая эффективность данного вида клеточной терапии составила не более 20–25%, причем сопровождалась выраженными токсическими реакциями [8, 9].

В последние годы появились новые сведения об эффективном применении ИЛ2/ЛАК-иммунотерапии при различных злокачественных новообразованиях [4–8, 11]. Лучший клинический эффект получен при локальном введении низких доз ИЛ2 и ЛАК, в частности при внутрисполостном лечении опухолевых серозитов [1–3, 12]. Внутрисполостное введение ИЛ2 и аутологичных ЛАК-клеток продемонстрировало высокую эффективность и хорошую переносимость

такой терапии; общий объективный ответ составил 94,5% [12, 13].

К сожалению, проведение клеточной противоопухолевой терапии возможно в немногих онкологических учреждениях нашей страны, поскольку для этого нужны особая подготовка сотрудников, специальное оборудование и стерильный модуль. Кроме того, клеточная терапия – дорогостоящий метод лечения, это также ограничивает его применение в отечественной онкологии и, что также немаловажно, в России пока отсутствует законодательная база для применения клеточных биотехнологий в медицине.

С учетом перечисленного стала ясна необходимость исследования по изучению цитокиновой монотерапии с применением отечественного препарата Ронколейкин (рекомбинантный ИЛ2 человека, ООО НПК «Биотех», Россия).

Целью нашего исследования была оценка клинической эффективности и переносимости внутривенной иммунотерапии Ронколейкином у пациентов с опухолевым плевритом, асцитом и перикардитом, резистентных к системной противоопухолевой терапии.

В исследование были включены 21 (25,9%) мужчина и 60 (74,1%) женщин (всего – 81 пациент; медиана возраста – 57,4 года) с экссудативными формами злокачественных новообразований: 35 – с односторонним опухолевым плевритом (не мелкоклеточный рак легкого – у 5, рак молочной железы – у 22, рак почки – у 3, рак яичников – у 5), 31 – с опухолевым асцитом (рак яичников – у 17, рак желудка – у 10, рак толстой кишки – у 2, рак поджелудочной железы – у 2) и 15 больных опухолевым перикардитом (у 6 – мелкоклеточный рак легкого, у 5 – рак молочной железы, у 3 рак яичников и у 1 – рак почки). Во всех случаях опухолевый серозит был морфологически подтвержден. До начала иммунотерапии состояние у 15 (18,5%) пациентов соответствовало ECOG-1, у 50 (61,7%) – ECOG-2 и у 16 (19,8) – ECOG-3.

Все больные до начала иммунотерапии Ронколейкином получали различные виды лечения. На момент включения в исследование по изучению внутривенной иммунотерапии у большинства уже была резистентность к различным видам противоопухолевой системной терапии (после 1–3 линий).

Объем экссудата при его первичной эвакуации составил при плеврите от 1,5 до 5,5 л, при асците – от 3,0 до 10,0 л, при перикардите – от 200 до 700 мл. Серозные полости дренировали по стандартным методикам и для проведения иммунотерапии устанавливали в них системы «Плеврокан». У всех пациентов перед началом внутривенной иммунотерапии, в середине курса и по окончании терапии брали экссудат для цитологического исследования по стандартным методикам с целью оценки наличия опухолевого процесса и его регрессии, а также определения количества лимфоидных клеток. Иммунофенотип лимфоцитов экссудатов, генерированных ИЛ2 в процессе иммунотерапии

Ронколейкином, изучали методом проточной цитометрии на цитофлюориметре BD Canto II (Becton Dickinson, США) с использованием моноклональных антител (Miltenyi Biotec Inc., Германия) к поверхностным антигенам лимфоцитов, меченных флюорохромами. Популяцию лимфоцитов идентифицировали на основе комбинации прямого и бокового светорассеяния и размера клеток. При учете результатов подсчитывали не менее 5000 клеток.

После цитологической верификации опухолевого серозита в серозную полость вводили Ронколейкин по 1 млн МЕ ежедневно (5 введений при перикардите, 10 – при плеврите и 15 – при асците). До начала лечения и в дальнейшем каждые 1–2 дня (перед введением Ронколейкина) серозную полость максимально осушали. После окончания иммунотерапии «Плеврокан» из серозной полости удаляли. Объективный эффект от иммунотерапии оценивали с помощью лучевых методов диагностики (УЗИ, КТ) через 3–4 нед после завершения иммунотерапии и далее – каждые 3 мес.

До начала внутривенной иммунотерапии Ронколейкином у 62 (76,5%) больных в удаленном из серозной полости экссудате было обнаружено большое количество опухолевых клеток, у 19 (23,5%) – единичные клетки рака, у всех

**Рекомбинантный
ИНТЕРЛЕЙКИН-2
ЧЕЛОВЕКА**

РОНКОЛЕЙКИН®

В клинической практике в России и странах СНГ с 1995 года

АКТИВАЦИЯ ЭФФЕКТИВНОГО ИММУННОГО ОТВЕТА ПРИ:

- ✓ ИНФЕКЦИОННЫХ
- ✓ ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ
- ✓ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Применяется у взрослых и детей с первого дня жизни

БИОТЕХ
roncoleukin@mail.ru
(812) 313-29-48
(812) 603-27-97
На правах рекламы. Регистрационное удостоверение № ЛС-001810 от 27.07.2011 года

Клиническая эффективность внутриполостной ИЛ2-иммунотерапии у больных с химиорезистентными опухолевыми серозитами; n (%)

Клиническая эффективность	Плеврит (n=35)	Асцит (n=31)	Перикардит (n=15)
ПО	13 (37,2)	6 (19,4)	8 (53,4)
ЧО	15 (42,8)	13 (41,9)	5 (33,3)
Объективный ответ	28 (80,0)	19 (61,3)	13 (86,7)
Без эффекта	7 (20,0)	12 (38,7)	2 (13,3)
Рецидив серозита	8 (22,8)	7 (25,6)	1 (6,6)
Продолжительность ответа, мес	7,9	4,8	3,2

больных присутствовали лимфоидные клетки – от 1–3 до 12–16 в поле зрения. В середине иммунотерапии в экссудате опухолевые клетки отсутствовали либо были представлены в незначительном количестве в стадии деградации; как правило, преобладали клетки типа иммунобластов (активированные лимфоциты) 15–20 в поле зрения, встречались единичные клетки мезотелия. По окончании иммунотерапии в большинстве случаев опухолевые клетки отсутствовали, преобладали активированные формы лимфоцитов, которые морфологически и иммунофенотипически соответствовали ЛАК-клеткам (отмечено увеличение числа клеток, экспрессирующих маркеры натуральных киллеров CD16 и CD56, активационные антигены CD25, CD38 и HLA-DR, молекулы адгезии CD57 и CD58).

Цитологические показатели при отсутствии в экссудате по окончании иммунотерапии опухолевых клеток прямо коррелировали с положительным клиническим эффектом. При опухолевом плеврите объективный ответ на внутриплевральную ИЛ2-иммунотерапию отмечался у 28 (80,0%) пациентов: полный (ПО) – у 13 (37,2%), частичный (ЧО) – у 15 (42,8%); у 7 (20,0%) больных эффект отсутствовал. У 8 (22,8%) пациентов в разные сроки выявлены рецидивы плеврита после внутриплеврального лечения. Продолжительность ответа на внутриплевральную ИЛ2-иммунотерапию у больных с клиническим эффектом составила 7,9 мес.

При опухолевом асците объективный ответ на внутрибрюшинную ИЛ2-иммунотерапию отмечен у 19 (61,3%) больных: ПО – у 6 (19,4%), ЧО – у 13 (41,9%); отсутствие эффекта – у 12 (38,7%). У 7 (25,6%) больных в различные сроки были выявлены рецидивы асцита после иммунотерапии. Продолжительность ответа на внутрибрюшинную ИЛ2-иммунотерапию у больных с клиническим эффектом составила 4,8 мес.

При опухолевом перикардите объективный ответ на внутривнутриперикардальную ИЛ2-иммунотерапию отмечался у 13 (86,7%) больных: ПО – у 8 (53,4%), ЧО – у 5 (33,3%); отсутствие эффекта – у 2 (13,3%) пациентов. У 1 (6,6%) больного после иммунотерапии выявлен рецидив перикардита. Продолжительность ответа на внутривнутриперикардальную ИЛ2-иммунотерапию у больных с клиническим эффектом составила 3,2 мес (см. таблицу).

Пациенты с опухолевыми серозитами в основном хорошо переносили внутриполостную иммунотерапию Ронколейкином. В отличие от системной цитостатической химиотерапии иммунотерапия гораздо реже сопровождалась побочными эффектами, главным образом это были явления гриппоподобного синдрома: гипертермия и общая слабость (в 86,4% случаев). Как правило, реакция

гипертермии у больных проявлялась после 1–2 введений Ронколейкина через 1–2 ч от начала иммунотерапии и наблюдалась в течение 3–6 ч, после чего постепенно температура понижалась до исходной, иногда даже без применения антипиретических препаратов.

При этом важно отметить, что на фоне иммунотерапии Ронколейкином не было случаев гематологической, почечной и нейротоксичности.

Вместе с тем гипертермию не следует расценивать только как побочную реакцию иммунотерапии; главным образом она служит проявлением специфического действия ИЛ2 на стимуляцию системы противоопухолевого иммунитета.

Таким образом, в процессе внутриполостной ИЛ2-иммунотерапии Ронколейкином, согласно результатам цитологического и иммунофенотипического исследования экссудата, у больных с опухолевыми серозитами на фоне появления активированных лимфоцитов отмечается дегенерация опухолевых клеток с их последующим исчезновением, что коррелировало с наступлением объективного клинического эффекта.

Внутриполостная ИЛ2-иммунотерапия у больных с опухолевыми серозитами, резистентными к системной терапии, характеризуется высокой клинической эффективностью и хорошей переносимостью. Полученные данные позволяют заключить, что внутриполостная иммунотерапия Ронколейкином может эффективно применяться у больных с опухолевыми серозитами в случае прогрессирования заболевания после 1–3 линий системной лекарственной терапии.

Литература

1. Сельчук В.Ю., Бычков М.Б., Киселевский М.Б. Опухолевые серозиты // М.: Практическая медицина, 2011; с. 278.
2. Титов К.С., Демидов Л.В., Шубина И.Ж. и др. Сравнение эффективности и переносимости внутривнутрибрюшинной клеточной и ИЛ-2-иммунотерапии у больных с химиорезистентными асцитными формами рака желудка // Рос. онкол. журн. – 2014; 3: 24–8.
3. Киселевский М.В. Адоптивная иммунотерапия при злокачественных опухолях // Вестник РАМН. – 2003; 1: 40–4.
4. Xue S., Stauss H. Enhancing immune responses for cancer therapy // Cell Mol. Immunol. – 2007; 4 (3): 173–84.
5. Manjili M. Revisiting cancer immunoeediting by understanding cancer immune complexity // J. Pathol. – 2011; 224 (1): 5–9.
6. Wang E., Panelli M., Monsurró V. et al. A global approach to tumor immunology // Cell Mol. Immunol. – 2004; 1 (4): 256–65.
7. Sutlu T., Alici E. Natural killer cell-based immunotherapy in cancer: current insights and future prospects // J. Intern. Med. – 2009; 1: 154–81.
8. June C. Adoptive T cell therapy for cancer in the clinic // J. Clin. Invest. – 2007; 117 (6): 1466–76.
9. Rosenberg S., Lotze M., Yang J. et al. Prospective randomized trial of high-dose interleukin-2 alone or in conjunction with lymphokine-activated killer cells for the treatment of patients with advanced cancer // J. Natl. Cancer Inst. – 1993; 85 (8): 622–32.
10. Hontscha C., Borck Y., Zhou H. et al. Clinical trials on CIK cells: first report of the international registry on CIK cells (IRCC) // J. Cancer Res. Clin. Oncol. – 2011; 137 (2): 305–10.
11. Sangiolo D. Cytokine induced killer cells as promising immunotherapy for solid tumors // J. Cancer. – 2011; 2: 363–8.

12. Liu X., Li D., Zhang C. et al. Treatment of 121 patients with malignant effusion due to advanced lung cancer by intrapleural transfer of autologous or allogeneic LAK cells combined with rIL-2 // Chin. Med. Sci. J. – 1993; 8(3): 186–9.

13. Ruggeri L., Capanni M., Urbani E. et al. Effectiveness of donor natural killer cell alloreactivity in mismatched hematopoietic transplants // Science. – 2002; 295: 2097–100.

INTRA-CAVITY ROKOLEUKIN IMMUNOTHERAPY IN TREATMENT RESISTANT PATIENTS WITH MALIGNANT EFFUSIONS

K. Titov¹, Candidate of Medical Sciences; Professor **M. Kiselevsky**², MD;
I. Shubina², Doctor of Biological Sciences; Professor **R. Izrailov**¹, MD; **N. Semenov**¹
¹Moscow Clinical Research Centre
²N.N. Blokhin Russian Cancer Research Centre, Moscow

The study evaluated feasibility, safety and effectiveness in combination with recombinant interleukin-2 (IL2) used for antitumor immunotherapy. The clinical study involved cancer patients with metastatic effusions resistant to systemic chemotherapy. The results showed that intra-cavity IL2-immunotherapy was highly effective and well tolerated in treatment of patients with malignant effusions.

Key words: immunotherapy, metastatic effusions, interleukin-2.