

ГБОУ ВПО ПЕРВЫЙ САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ АКАДЕМИКА И.П.ПАВЛОВА
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

РУСАНОВ АНАТОЛИЙ АЛЕКСАНДРОВИЧ

**ЭНДОБРОНХИАЛЬНОЕ ЛЕЧЕНИЕ РАСПРОСТРАНЕННОГО
НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО**

14.01.12 – онкология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени доктора медицинских наук

Научный консультант:

Доктор медицинских наук, профессор

Андрей Леонидович Акопов

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ - 2016

Оглавление

Введение. Эндобронхиальное лечение распространенного немелкоклеточного рака легкого

Глава 1. Обзор литературы. Современные возможности эндобронхиального лечения центрального рака легкого 14

- 1.1. Рак легкого – актуальная проблема медицины 14
- 1.2. Внутрисветная эндоскопия в лечении рака легкого 15
 - 1.2.1. Эндохирургические методы немедленного результата 17
 - 1.2.2. Эндохирургические методы отсроченного результата 30
- 1.3. Фотодинамическая терапия: механизмы, история развития метода, применение при раке легкого 32

Глава 2. Материал и методы исследования 53

- 2.1. Клиническая характеристика больных, включенных в исследование 53
- 2.2. Методы обследования больных 59
- 2.3. Методы лечения больных 60
- 2.4. Методы статистического анализа результатов исследования 70

Глава 3. Экспериментальное исследование и теоретическое сравнение эффективности постоянного и импульсного режимов облучения при проведении фотодинамической терапии 72

Глава 4. Эндобронхиальные методы как компонент лечения неоперабельного (нерезектабельного) немелкоклеточного рака легкого 85

- 4.1. Эндобронхиальная хирургия рака легкого 85
- 4.2. Исследование эффективности эндобронхиальной фотодинамической терапии в сочетании с химиотерапией 103

Глава 5. Возможности расширения показаний к применению эндобронхиальной фотодинамической терапии 116

- 5.1. Разработка методики и оценка результатов эндобронхиальной фотодинамической терапии, проводимой при наличии эндопротеза трахеи / крупных бронхов 116
- 5.2. Фотодинамическая терапия периферического рака легкого: разработка методики, оценка эффективности 128
- 5.3. Эндобронхиальная фотодинамическая терапия под флуоресцентным контролем: фотодинамическая тераностика 137

Глава 6. Аргонлазерная абляция – новый метод реканализации дыхательных путей при опухолевых стенозах	151
Глава 7. Комбинированное хирургическое лечение местнораспространенного немелкоклеточного рака легкого с применением фотодинамической терапии	167
Обсуждение. Схема оптимального эндобронхиального лечения распространенного центрального рака легкого	179
Выводы	201
Практические рекомендации	203
Литература	
Приложения	

Список условных сокращений

АЛА – аргонолазерная абляция
АПК - аргоноплазменная коагуляция
БС - бронхоскопия
ВР – выраженная регрессия
ПР – полная регрессия
ЧР – частичная регрессия
ДН - дыхательная недостаточность
ЖЕЛ - жизненная ёмкость лёгких
ИВЛ - искусственная вентиляция лёгких
КЖ - качество жизни
КТ - компьютерная томография
ЛТ - лучевая терапия
ЛФД – лазерная фотодеструкция
НК - недостаточность кровообращения
НМРЛ - немелкоклеточный рак лёгкого
ПХТ - полихимиотерапия
РЦРЛ – ранний центральный рак легких
УЗИ – ультразвуковое исследование
ФС – фотосенсибилизатор
ФВД - функция внешнего дыхания
ФД – флуоресцентная диагностика
ФДР – фотодинамическая реакция
ФДТ — фотодинамическая терапия
ХЛТ - химиолучевая терапия
ХТ - химиотерапия
ЦРЛ – центральный рак легкого
ЭБО — эндобронхиальные операции

ALA - аминолевулиновая кислота

HPD - гематопорфирин

MRC - Medical Research Council

mTHPC - M-tetrahydroxophenyl chlorine

НРсб - Mono-L-aspartyl chlorine еб

RTV - рентгентелевидение

Введение

Эндобронхиальное лечение распространенного немелкоклеточного рака легкого

Актуальность темы. Ежегодно в России от рака легкого погибает около 50 000 человек, смертность в мире приближается к полутора миллионам. Самой часто гистологической формой является немелкоклеточный рак легкого (НМКРЛ), на него приходится около 80% всех вновь диагностируемых злокачественных опухолей легкого [69; 73; 151]. Хирургическое вмешательство по-прежнему остается стандартом и основным этапом радикального лечения НМКРЛ. Около 70% больных на момент постановки диагноза имеют распространенную стадию болезни, а более чем у трети пациентов рак легкого выявляется только в IV стадии заболевания [15], когда радикальное лечение практически невозможно. Кроме того, радикальная операция зачастую невыполнима в связи со снижением функциональных резервов. В таких ситуациях на первый план выходит паллиативное лечение, направленное на улучшение качества жизни неизлечимых пациентов.

Вышеизложенное свидетельствует об актуальности проблемы лечения неоперабельного и нерезектабельного НМКРЛ и диктует необходимость поиска путей совершенствования хирургического и комбинированного лечения рака легкого.

В последние годы очевиден уклон в сторону малоинвазивных лечебных технологий, в том числе и в онкологии. Применительно к лечению рака легкого одним из таких подходов считаются эндобронхиальные манипуляции, направленные, в первую очередь, на восстановление и поддержание просвета крупных бронхов и трахеи при их опухолевом поражении [9; 224; 352]. В различных клинических ситуациях и в разных центрах с этой целью применяются фотодинамическая терапия (ФДТ), аргоноплазменная коагуляция (АПК), высокоэнергетическая электрохирургия, лазерная фотодеструкция,

эндопротезирование, криотерапия, брахитерапия с той или иной степенью успеха [39; 104; 106–108; 345; 129]. Вместе с тем недостаточный опыт клинического применения комплексной эндобронхиальной терапии при НМКРЛ не позволяет выработать единую тактику лечения. У каждого из перечисленных способов имеются преимущества и недостатки, однако показания к их применению при разных клинических вариантах течения НМКРЛ не разработаны. Отсутствуют крупные многоцентровые исследования оценки эффективности различных методов эндобронхиального воздействия на опухолевую ткань, большинство статей в научной литературе носит характер описания клинических наблюдений и не содержат каких-либо научных обобщений и критических замечаний. Не изучены возможности физических факторов воздействия и их специфических свойств при различных формах, стадиях и локализациях НМКРЛ. Не разработаны даже критерии эффективности такого лечения. Принципиально важно, что практически нет упоминаний о необходимости и возможности сочетания эндобронхиального лечения с системной химиотерапией, хирургическими резекционными вмешательствами, а также о целесообразности сочетания самих эндобронхиальных методов лечения друг с другом.

Цель исследования

Повышение эффективности эндобронхиального лечения неоперабельного местнораспространенного и диссеминированного немелкоклеточного рака легкого на основе разработки новых способов и расширения показаний к эндобронхиальному воздействию на опухолевую ткань.

Задачи исследования

1. Провести сравнительную экспериментальную (в условиях эксперимента на крысах с привитыми злокачественными опухолями) и теоретическую (на физической модели) оценку противоопухолевого эффекта постоянного и импульсного режимов облучения при проведении фотодинамической терапии.
2. Оценить возможность, безопасность и эффективность применения эндобронхиальной фотодинамической терапии, высокоэнергетического лазерного воздействия, аргоноплазменной коагуляции, стентирования в лечении центрального НМКРЛ.
3. Изучить возможность комбинированного противоопухолевого лекарственного лечения и эндобронхиальной фотодинамической терапии распространенного центрального НМКРЛ.
4. разработать новую тактику лечения критических стенозов трахеи и крупных бронхов;
5. Разработать и оценить эффективность нового метода высокоэнергетической лазерной реканализации стенозирующих экзофитных опухолей трахеи и бронхов.
6. Изучить результаты использования фотодинамической терапии как этапа предоперационной подготовки больных центральным раком легкого.
7. Разработать методику контроля эффективности и индивидуализации эндобронхиальной фотодинамической терапии центрального НМКРЛ.
8. Предложить способ и устройство для проведения фотодинамической терапии периферического рака легкого.
9. Сформулировать рациональный алгоритм применения эндобронхиальных методов лечения неоперабельного и нерезектабельного рака легкого.

Научная новизна

Впервые разработан комплексный подход к эндобронхиальному лечению НМКРЛ, включающий в себя применение ФДТ, аргоноплазменной коагуляции, высокоэнергетического лазерного воздействия и эндопротезирования. Доказано, что ФДТ, проводимая в импульсно-периодическом режиме, – основной метод эндобронхиального лечения распространенного центрального стенозирующего рака легкого. Впервые разработан способ фотодинамического флуоресцентного контроля эффективности ФДТ, позволивший добиться индивидуализации проведения процедуры и повышения ее эффективности. Впервые показана возможность, безопасность и эффективность, разработаны технические аспекты сочетания эндобронхиальной ФДТ с противоопухолевой химиотерапией, позволившего добиться улучшения выживаемости больных. Предложена новая тактика лечения критических стенозов трахеи и крупных бронхов, основанная на эндопротезировании и последующем проведении электрохирургического и лазерного лечения «через стент». Впервые разработано устройство для проведения ФДТ периферического рака легкого. Разработан новый высокоэффективный и безопасный метод аргонолазерной абляции для лечения экзофитного центрального НМКРЛ, лишенный недостатков традиционной лазерной вапоризации. Доказано, что применение предоперационной эндобронхиальной ФДТ в неоадьювантном режиме, проводимой вместе с химиотерапией, позволяет провести радикальное хирургическое вмешательство больным, исходно расцениваемым как неоперабельные или нерезектабельные, повысить степень радикализма операций по сравнению с использованием только неоадьювантной химиотерапии.

Практическая значимость

Выполненная работа явилась всесторонним и комплексным исследованием на основе большого клинического материала, продемонстрировавшая современные, научно-обоснованные пути решения актуальной проблемы клинической онкологии – повышения эффективности лечения больных рас-

пространенным центральным НМКРЛ. Определено значение ФДТ в эндобронхиальном лечении НМКРЛ, показаны преимущества импульсно-периодического режима лазерного облучения в процессе проведения ФДТ. Продемонстрирована возможность флуоресцентного контроля эффективности эндобронхиальной ФДТ, позволившего существенно оптимизировать методику проведения процедуры. Доказана целесообразность сочетания системного лекарственного противоопухолевого лечения распространенного центрального НМКРЛ с эндобронхиальной ФДТ, что значительно улучшило непосредственные результаты лечения и выживаемость. Разработана и продемонстрирована возможность чрезbronхиальной ФДТ периферического рака легкого. Убедительно продемонстрированы преимущества эндопротезирования дыхательных путей при различных вариантах критических опухолевых стенозов (экзофитный, смешанный, компрессионный) с последующим проведением ФДТ «через стент». Показаны преимущества нового способа эндобронхиального лечения центрального НМКРЛ – арголазерной абляции, лишенного недостатков традиционной высокоэнергетической лазерной фотодеструкции. Доказана возможность расширения контингента радикально оперируемых пациентов путем применения предоперационной эндобронхиальной ФДТ и химиотерапии. Предложена схема эндобронхиального лечения распространенного центрального НМКРЛ, исходя из преимуществ и ограничений каждой из анализируемых методик.

Положения, выносимые на защиту

Фотодинамическая терапия – основной метод эндобронхиального лечения распространенного центрального стенозирующего рака легкого. Импульсно-периодический режим лазерного облучения в процессе проведения ФДТ характеризуется бóльшим апоптотическим эффектом, большей генерацией синглетного кислорода, бóльшим лечебным эффектом по сравнению с постоянным облучением. Разработанный метод флуоресцентного контроля ФДТ позволяет оптимизировать и индивидуализировать методику проведе-

ния процедуры. Комбинация эндобронхиального лечения с противоопухолевой химиотерапией характеризуется повышением эффективности при отсутствии нарастания токсичности. Неoadьювантная ФДТ совместно с химиотерапией позволяет радикально оперировать отобранных больных, исходно расцениваемых как нерезектабельные или неоперабельные. При наличии в просвете трахеи или главного бронха эндопротеза проведение ФДТ и аргоноплазменной коагуляции «через стент» способствует улучшению результатов лечения. Разработанный метод высокоэнергетического лазерного эндобронхиального воздействия на экзофитную опухоль в аргоновой среде позволяет существенно улучшить условия реканализации просвета трахеи и крупных бронхов.

Апробация диссертационного материала

Результаты исследования доложены на Всероссийской научно-практической конференции «Современные проблемы сердечно-сосудистой, легочной и абдоминальной хирургии», Санкт-Петербург, 2010; на конференции, посвященной 110-летию академика Ф. Г. Углова, Санкт-Петербург, 2011; на ежегодных конгрессах «Актуальные направления современной кардио-торакальной хирургии», Санкт-Петербург, 2009, 2010, 2011, 2012, 2013; на II, III и IV Всероссийских конференциях «Актуальные вопросы фотодинамической терапии и фотодиагностики», (Москва, 2013; Новосибирск, 2014; Санкт-Петербург, 2015); на VIII Общероссийском медицинском форуме в Северо-Западном федеральном округе, Санкт-Петербург, 10 октября 2013; на IV Межрегиональной научно-практической конференции ФМБА России «Диагностика, лечение и профилактика заболеваний гортани и трахеи», Пермь, 2013; на X–XII Научно-практических конференциях с международным участием Северо-Западного федерального округа РФ «Актуальные вопросы торакальной хирургии, онкологии и бронхологии», Санкт-Петербург, 2012–2014; на Международном медицинском конгрессе «Паллиативная медицина в здравоохранении Российской Федерации и стран СНГ», Москва, 17–18 июня 2014; на XII Всероссийской научно-практической конференции с

международным участием «Отечественные противоопухолевые препараты» Москва, 19–20 марта 2015; на научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы лазерной медицины», Санкт-Петербург, 27–28 мая 2016; на 19, 20, 21 Ежегодных европейских конференциях по общей торакальной хирургии (Марсель, 2011; Эссен, 2012; Бирмингем, 2013); на 14 Всемирном конгрессе по раку легкого, Амстердам, 2011; на конференции Европейской платформы фотодинамической медицины, Устрон, Польша, 2013; на конференции «Наноструктуры: физика и технологии», Санкт-Петербург, 2014; на конференции «Оптика лазеров», Санкт-Петербург, 2016 и на ряде других национальных и международных научных форумах.

Материалы диссертации опубликованы в 48 научных работах, из которых 14 – в рецензируемых научных журналах из списка ВАК; получено три патента на изобретения, один патент на полезную модель и одно разрешение.

Внедрение результатов работы

Результаты работы внедрены и используются в практической, учебной и научно-исследовательской работе кафедры госпитальной хирургии № 1, Центра лазерной медицины ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Минздрава России, СПб ГБУЗ «Городская Покровская больница». ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России.

Личный вклад соискателя

Участие автора выразилось в определении идеи работы и планировании исследования. Автор непосредственно принимал участие в диагностике и лечении всех пациентов НМКРЛ, вошедших в материал диссертационного исследования. Лично автором проведен сбор, статистическая обработка и анализ полученных результатов.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, 7 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и приложения. Текст изложен на 254 страницах, иллюстрирован 17 таблицами и 67 рисунками. Список литературы включает 381 источник, в том числе 125 отечественных и 256 зарубежных авторов.

Глава 1. Современные возможности эндобронхиального лечения центрального рака легкого

1.1. Рак легкого – актуальная проблема современной медицины

Обеспокоенность и повышенное внимание к проблемам онкологии – одна из характерных черт здравоохранения. Это обусловлено устойчивой тенденцией роста онкологической заболеваемости, которая достигла довольно высоких показателей и в обозримом будущем продолжит нарастать [262].

В последние годы в Российской Федерации ежегодно выявляется более 490 тыс. новых случаев злокачественных новообразований. В 2007 г. удельный вес смертности от онкологических заболеваний составил 13,7%. Показатель распространенности злокачественных заболеваний в России в 2008 г. составил 1834,6 на 100 тыс. населения. На конец 2008 г. на учете в онкологических учреждениях России состояло более 2,6 млн. больных, т. е. 1,7% населения страны.

Примерно у 60% впервые регистрируемых больных выявляются III–IV стадии заболевания. Столь поздняя диагностика приводит к увеличению смертности и значительной инвалидизации больных из-за низкой эффективности лечения.

Рак легкого является самым смертоносным раком: на него приходится 28% всех смертей от этого заболевания – 1,3 млн. случаев смерти каждый год во всем мире. В России рак легкого находится на втором месте в общей структуре онкологических заболеваний и на первом (31%) – среди злокачественных опухолей у мужчин [43; 64; 119; 248; 266; 318].

1.2. Внутривидовая эндоскопия в лечении рака легкого

Тяжесть состояния больных раком легкого и, соответственно, низкое качество жизни (этот термин, недавно родившийся в западной философии, занял достойное место и в российской медицине) часто обусловлены нарушением проходимости крупных бронхов и трахеи [1; 13; 79; 91; 154; 215; 289].

Лечение дыхательной недостаточности, обусловленной нарушением проходимости крупных дыхательных путей, осуществляют в первую очередь с помощью эндоскопических технологий. Такие технологии в настоящее время доступны большинству специализированных отделений, целесообразность их применения при местнораспространенных формах центрального рака легкого доказана [116; 140; 329]. Истоки эндоскопической бронхологии восходят к 1897 г., когда Г. Киллиан (Killian) выполнил первое документально оформленное удаление инородного тела [38; 161; 227].

Клинические потребности онкологии требуют и упреждающего воздействия на опухоль, в том числе благодаря совершенствованию эндоскопической техники, в том числе и в эндоскопии. В распоряжении врачей-эндоскопистов в настоящее время имеется цветная видеокамера, разработанная Ikeda в 1971 г., производные гематопорфирина (Cortese, 1978 г.), силиконовые эндопротезы (Dumon, 1989 г.), оборудование для проведения трансбронхиальной аспирационной биопсии (Wang, 1978 г.), лазерной фотодеструкции (Laforet et al., 1976 г.), брахитерапии (Hilaris, 1979 г.), фотодинамической терапии (Kato, 1980 г.), видеоэндоскопии (Ikeda, 1987 г.) и др. Всё это дало импульс к стремительному развитию эндоскопических методов.

Динамичное развитие получили лазерная фотодеструкция, электроэксцизия, аргоноплазменная коагуляция, эндопротезирование, криодеструкция, фотодинамическая терапия и др. Эти эндоскопические процедуры нашли свое применение при разнообразии центральных поражений дыхательных путей.

Наиболее драматично развиваются клинические проявления, обусловленные опухолевой обструкцией трахеи и крупных бронхов. Разработаны алгоритмы лечения при их развитии, позволяющие систематизировать применение различных эндохирургических методов и технологий, провести сравнительные рандомизированные исследования в допустимых пределах деонтологии (см. схему на рис. 1.1) [137; 281; 289; 295; 330; 371].

Согласно наиболее признанным в клинической практике алгоритмам применение эндохирургических методов зависит от локализации и типа опухолевого поражения – характеристик, которые могут быть в первую очередь определены с помощью компьютерной томографии и диагностической бронхоскопии.

Возникновение декомпенсированных обструктивных проявлений при центральном раке легкого часто требует неотложной медицинской помощи. Классическое хирургическое лечение невозможно на поздней стадии развития опухолевого процесса или при наличии серьезных противопоказаний к открытому вмешательству. В таких ситуациях именно эндобронхиальные технологии становятся основными для того, чтобы восстановить проходимость дыхательных путей, избавить больного от острой дыхательной недостаточности и определить дальнейшую тактику лечения.

Криотерапия, брахитерапия и фотодинамическая терапия не используются для лечения декомпенсированной и субкомпенсированной дыхательной недостаточности из-за их медленных и отсроченных механизмов развития некротических процессов в самой опухолевой ткани, приведшей к развитию обструкции. В этих случаях могут быть использованы другие эндохирургические способы: лазерное, электрохирургическое воздействие, эндопротезирование.

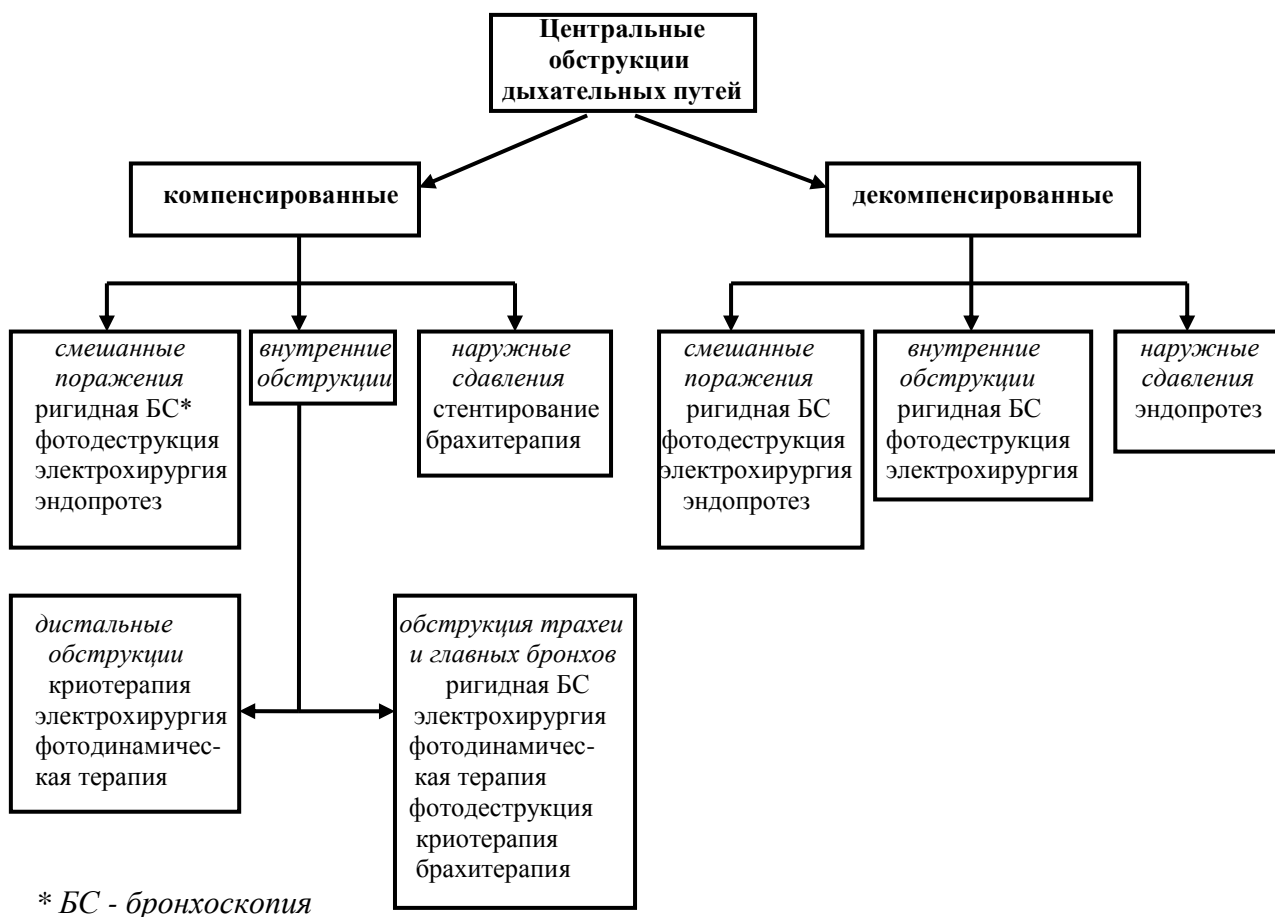


Рис. 1.1. Алгоритмы применения эндохирургических методов [137].

Таким образом, все способы и методы эндохирургической помощи при центральной обструкции дыхательных путей делятся на методы с получением немедленных результатов и методы с получением отсроченных результатов.

1.2.1. Эндохирургические методы немедленного результата

Электрохирургическое воздействие. Электрохирургические способы оказания помощи при нарастающих явлениях дыхательной недостаточности стали первыми в эндохирургии опухолей бронхиального дерева и продолжают оставаться популярными благодаря их доступности и относительно низкой стоимости [39; 90; 359]. Электрохирургическое воздействие осуществля-

ется с помощью тепла, вырабатываемого током для резки, коагуляции или испарения (вапоризации) патологических тканей в дыхательных путях.

Высокие частоты переменного электрического тока генерируют тепло в прямой зависимости от сопротивления ткани. При низких температурах (<40°C) нет повреждения клеток, при умеренной температуре (70°C) происходит коагуляция, при более высокой температуре (100°C) – испарение внутри- и внеклеточной жидкости с полным разрушением тканей. Наконец, при 200°C происходит карбонизация.

Показания к применению электрохирургии включают в себя нуждающиеся в паллиативном удалении эндобронхиальные экзофитные образования, а также требующие лечения доброкачественные опухоли и рубцовые стриктуры. Еще одним показанием для электрохирургии является потенциально излечиваемый эндобронхиальным доступом «поверхностный» рак трахеи, крупных бронхов (дисплазия, *ca in situ*). Для электрохирургических методов в эндоскопии и, в частности, в бронхологии характерен немедленный эффект воздействия.

Некоторые сводные результаты применения эндобронхиальной электрохирургии представлены в табл. 1.1.

Таблица 1.1

**Результаты применения электрохирургического воздействия
при центральном раке легкого**

Авторы исследований	Количество больных	Вид бронхоскопа	Ремиссия (ближайшие результаты), %	Ремиссия (отдаленные результаты)
Hooper [227]	4	гибкий	100	4 / 4
Герасин [39]	14	гибкий	71	6 / 12
Hooper [228]	18	гибкий	100	13 / 18
Ledingham [250]	15	жесткий	73	15 / 15
Petrou [306]	29	жесткий	96	28 / 29
Pedersen [303]	10	жесткий	90	10 / 10
Sutedja [344]	17	гибкий	88	17 / 17

Homasson [226]	32	жесткий / гибкий	84	27 / 32
Sutedja [348]	56	гибкий	69	49 / 56
Coulter [176]	38	гибкий	89	13 / 38

Электроэксцизию опухолевых тканей производят при наличии экзофитного разрастания полиповидной формы перед лазерной фотодеструкцией и / или аргоноплазменной коагуляцией, а также как самостоятельное эндобронхиальное хирургическое вмешательство. При этом установлено, что опухоль может быть удалена полностью очень редко – только в тех случаях, когда она имеет полиповидную форму и хорошо сформированное основание, позволяющее полностью охватить ее специальной петлей [227]. Следует обратить внимание на положение опухолевой массы и на то, соприкасается ли она со стенками органа, чтобы избежать контактного перераспределения высокочастотной энергии и поражения интактной ткани. Электрохирургические вмешательства через бронхоскоп зачастую выполняются по экстренным показаниям с целью иссечения экзофитной части новообразования, резко суживающего просвет трахеи, крупного бронха [120; 359].

Проведение эндоскопической монополярной электрохирургии противопоказано при наличии кардиостимулятора и при сдавлении (компрессии) трахеи, бронха или прорастании их стенок опухолевой тканью. Относительным противопоказанием является наличие металлического объекта в непосредственной близости от электродов (как активного, так и пассивного).

Хотя осложнения случаются нечасто, существует риск существенного кровотечения (от 2 до 5%), эндобронхиального воспламенения при использовании высоких концентраций кислорода, а также поражения электрическим током, если оператор неправильно использует заземление оборудования. Иногда развившиеся осложнения сами по себе могут привести к летальному исходу [27; 235].

Принципиально важно учесть, что бóльшая часть эндоскопических хирургов считает целесообразным проведение электроэксцизии новообразований трахеобронхиального дерева только с помощью ригидной бронхоскопии.

Ригидная бронхоскопия. Несмотря на успехи различных методов эндоскопической хирургии, большинство эндохирургических технологий немедленного эффекта реализуется путем применения ригидной бронхоскопии. Ригидная бронхоскопия остается одним из основных способов лечения угрожающей жизни дыхательной недостаточности, развившейся из-за центрального опухолевого поражения легких [11; 221; 267].

Показаниями к жесткой бронхоскопии являются: массивное легочное кровотечение, кровохарканье, необходимость глубокой биопсии, реканализации опухолевого стеноза с помощью жесткой полусферы тубуса. Основным преимуществом ригидной бронхоскопии является возможность высокочастотной вентиляции легких при проведении необходимого комплекса эндохирургических вмешательств. Такие инструменты, как кварцевые световоды, зонды для криотерапии и электрокоагуляции, баллоны, стенты и другие технические приспособления, могут быть легко проведены через тубус жесткого бронхоскопа.

Противопоказаниями к ригидной бронхоскопии могут быть: неустойчивость шейного отдела позвоночника, тяжелые челюстно-лицевые травмы или уродства, обструктивные болезни гортани. К очевидным недостаткам применения ригидной бронхоскопии относится необходимость общего наркоза.

Лазерная фотодеструкция. Тяжесть состояния неоперабельных онкологических больных и, соответственно, низкое качество жизни, обусловленные нарушением проходимости центральных бронхов и трахеи, не всегда удается купировать с использованием электроэксцизии и электрокоагуляции, механического воздействия тубусом ригидного бронхоскопа. Тогда встает вопрос о реканализации для увеличения дыхательной поверхности, ликвидации явлений обтурационной пневмонии и получения возможности проведе-

ния противоопухолевого лечения, предотвращающего или замедляющего возникновение рецидива, с использованием других эндохирургических методов.

Пожалуй, наиболее широко известным современным методом эндобронхиальной хирургии является лазерная фотодеструкция. В 1976 г. Е. Г. Лафорет (Laforet) и др. сообщили об эндобронхиальных лазерных вмешательствах при опухолях трахеи [245].

С начала 60-х годов прошлого века, после создания Т. Мейманом (Т. Maiman) первого рубинового лазера, работающего в оптическом диапазоне, начались интенсивные исследования взаимодействия лазерного излучения с тканями.

Для лазерного излучения характерны: монохроматичность, высокая эффективная температура, острая направленность пучка света, благодаря чему удается концентрировать на значительных расстояниях большую энергию и мощность, возможность варьировать режимы излучения от непрерывного до импульсного и импульсно-периодического с различной длительностью импульсов, наконец, когерентность и поляризация. Уникальное сочетание этих свойств позволяет реализовать различные механизмы воздействия на вещества, как тепловые (плазмообразование, абляция, испарение, плавление, нагрев), так и нетепловые (спектрально-резонансные), – от сугубо технологических (резка, сверление, сварка материалов, в том числе особо тугоплавких) до тончайших спектрально-селективных, оказывающих влияние на сложные атомные и молекулярные системы [18; 61; 67].

Особенности высокоэнергетического лазера требуют тщательного эндоскопического изучения анатомического расположения и конфигурации опухолевого образования. Сразу следует отметить, что эндоскопическая лазерная фотодеструкция не рекомендуется при сдавлении дыхательных путей извне и при поражении дистальных отделов в связи с риском перфорации бронхов и прилегающих структур [137; 330]. Если опухоль локализуется в непосредственной близости от пищевода или легочной артерии, лазерное

воздействие следует проводить с особой осторожностью из-за опасности развития грозных осложнений, таких как профузное кровотечение, перфорация. Кроме того, при длительной обструкции дыхательных путей – более шести недель – проведение эндобронхиальной лазерной реканализации (как и других эндохирургических методов) обычно нецелесообразно из-за наступивших необратимых изменений в паренхиме легкого.

Всякий раз, когда лазеры используются для фотодеструкции, выходная мощность может быть в диапазоне от 15 до 100 Вт. Взаимодействие луча лазера и опухолевой ткани зависит от поглощающих характеристик самой опухолевой ткани, от выходной мощности лазера, от расстояния между кварцевым световодом и тканью, а также от угла воздействия на опухоль.

Следует отметить, что постоянное и импульсное излучение одной длины волны и мощности действуют на биоткань по-разному: у импульсного излучения более выражен коагулирующий эффект, у постоянного – режущий. При этом малая мощность при большой длительности обеспечит более сильное воздействие вследствие распространения тепла на слои, расположенные глубже, чем большая мощность при малом времени воздействия. Таким образом, в отдельных случаях кратковременное воздействие большой мощности может оказаться предпочтительным, и, как правило, отпадает необходимость применять мощность более 40 Вт. Высокая мощность лазерного излучения при коротком времени воздействия предотвращает глубокое повреждение тканей благодаря переносу тепла [23; 160; 206; 339].

По мнению В. Г. Борозны и др. (2009 г.), в гибкой эндоскопии лучше применять лазеры, обладающие возможностью импульсного режима подачи энергии; это связано как с лучшим коагулирующим эффектом, так и с возможностью самоочищения волокна [23].

При импульсном воздействии излучения лазера температура на поверхности опухоли повышается до 300°C. Вследствие такого значительного и кратковременного нагревания происходит быстрое закипание и испарение жидких субстанций облучаемых тканей с образованием паров. При этом на

ограниченном участке зоны воздействия отмечается повышение внутритканевого давления, что вызывает достаточно сильный динамический эффект, обладающий большой разрушительной силой.

К сожалению, степень разрушения тканей (лазерная фотодеструкция) не может быть точно оценена по внешнему виду поверхности, поэтому оператор должен быть крайне осторожен, направляя лазерный луч параллельно стенке бронха, по краю опухоли, чтобы избежать столь грозного осложнения, как перфорация. Считается, что лазерная фотодеструкция безопасна в руках опытного врача, однако осложнения наблюдаются, в среднем, в 1% (от 0 до 2,2%) наблюдений [330; 371].

До настоящего времени не существует единого мнения о влиянии мощного лазерного излучения на диссеминацию опухолевых клеток при облучении им злокачественных образований. Так, некоторые исследователи полагают, что ударная волна, возникающая при воздействии высокоэнергетического лазерного излучения на опухоль, может вызвать проникновение опухолевых клеток в окружающие интактные ткани, а также в кровеносные и лимфатические сосуды и тем самым способствовать распространению опухолевого процесса. Однако другие склонны утверждать, что импульсное высокоэнергетическое излучение не усиливает метастазирование [18].

Лазерная абляция может быть выполнена как через ригидный, так и через гибкий бронхоскоп, но жесткая бронхоскопия остается предпочтительным методом для лечения пациентов с серьезной трахеобронхиальной обструкцией, с проявлениями дыхательной декомпенсированной или субкомпенсированной недостаточности. Показанием к ригидной бронхоскопии, как уже было отмечено выше, являются проявления серьезной обструкции.

Чаще всего для реканализации трахеи и бронхов используются лазерные аппараты, излучающие лазерный свет с длиной волны 970 нм и 1064 нм. Некоторые данные свидетельствуют о том, что высокоэнергетическое лазерное излучение с длиной волны 970 нм обладает преимуществами перед излучением с длиной волны 1064 нм: сообщается, в частности, о существенно

меньшей глубине коагуляционного некроза. Данное обстоятельство наряду с явными положительными техническими характеристиками новейших отечественных диодных лазерных установок (малые габариты, воздушное охлаждение, относительно низкая стоимость и др.) являются залогом их дальнейшего перспективного применения в отечественной хирургической эндоскопии [31; 76].

Для оптимального использования свойств лазерного излучения существенным являются режим облучения и доза облучения. Режим облучения характеризуется оптимальной энергетической освещенностью (H Вт/см²). Энергетическая освещенность определяется по формуле

$$H = P/S,$$

где P – средняя мощность лазерного излучения на объект, Вт; S – площадь лазерного пятна на объекте, см².

Доза облучения ($W_{\text{пор}}$ Дж/см²) представляет собой количество световой энергии, которое необходимо подать на 1 см² опухоли для полного ее разрушения (при данном режиме облучения) за время облучения t . Доза облучения определяется по формуле

$$W_{\text{пор}} = H \times t,$$

где t – время облучения, т. е. время, в течение которого необходимо облучать опухоль для полного ее разрушения (при данном режиме облучения).

Несмотря на отсутствие рандомизированных контролируемых исследований, некоторые авторы описали успешные результаты лазерной фотодеструкции. Так, самое крупное исследование из известных в литературных источниках принадлежит С. Кавальере (Cavaliere) и др. (1996 г.), где на материале 1838 пациентов сообщили о положительных результатах в 93% наблюдений [161].

Лазерная фотодеструкция может быть объединена с лучевой терапией, химиотерапией, эндопротезированием.

Показаниями к лазерной фотодеструкции могут быть любые препятствия в просвете центральных дыхательных путей. Наиболее частым показани-

ем является неоперабельный рак, первичный рак легкого или эндобронхиальные метастазы.

Применение фотодеструкции, как уже было отмечено выше, у пациентов с трахеобронхиальной обструкцией, обусловленной внешней компрессией или прорастанием извне, может привести к перфорации и серьезным осложнениям, вплоть до угрозы жизни.

Абсолютным противопоказанием к лазерной абляции является изолированная внешняя компрессия дыхательных путей (рис. 1.2).

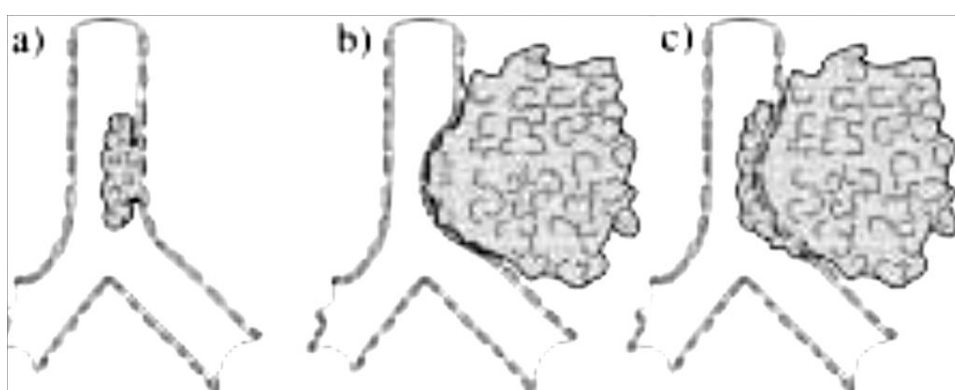


Рис. 1.2. Сжатие дыхательных путей: а – внутреннее; б – внешнее; с – смешанное.

Аргонплазменная электрокоагуляция. Метод аргонплазменной коагуляции (рис. 1.3) был специально разработан для остановки кровотечений из паренхиматозных органов и для коагуляции патологических структур [153; 179].

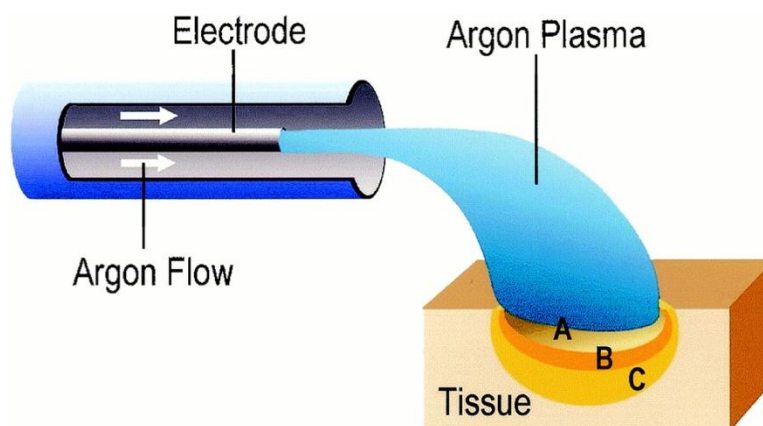


Рис. 1.3. Схема аргонплазменного воздействия на ткани.

С 1991 г., с появлением тонких гибких зондов, которые проводятся через рабочий канал эндоскопов, аргоноплазменную коагуляцию стали применять в лечебной эндоскопии [342].

Аргоноплазменная коагуляция – метод бесконтактного высокочастотного монополярного воздействия через поток ионизированного газа (аргона), который называют аргоновой плазмой [357]. Аргон – бесцветный, одноатомный газ без цвета и запаха – обладает по сравнению с другими газами более высокой электропроводностью и при прохождении через него тока ярко светится. Сине-голубое свечение аргона широко используется в светотехнике.

Поток аргона, используемый в эндобронхологии, составляет от 0,6 до 2,6 литров в минуту. Глубина проникновения плазменного потока в ткани составляет от 1,0 до 3,0 мм в зависимости от его мощности и длительности воздействия, а также от объема аргона, который вытесняет из зоны коагуляции кислород, что значительно снижает карбонизацию (горение) тканей. Поток плазмы направляется к наиболее близко расположенному участку, что дает возможность проводить коагуляцию тангенциально по отношению к стенке органа [179; 284; 320].

Аргоноплазменная коагуляция является, пожалуй, единственным эндобронхиальным методом с абсолютными показаниями при кровотечении из эндоскопически видимых источников. Кроме того, коагуляция может быть выполнена «из-за угла», поскольку плазменный факел отклоняется на наиболее токопроводящие, влажные ткани, и таким образом достигается эффективная равномерная коагуляция. Важным преимуществом этого метода является также возможность использовать плазменный поток с имплантированными стентами без существенного повреждения последних [326]. Аргоноплазменная коагуляция также может быть выполнена безопасно с целью паллиативного лечения у пациентов, находящихся в критическом состоянии [331].

Основным недостатком аргоноплазменной коагуляции является малая глубина проникновения, что ограничивает его использование при больших, громоздких опухолях, обтурирующих центральные дыхательные пути [140; 320; 345].

Осложнения редки (<1%), описаны единичные случаи перфорации, кровотечения и – что чрезвычайно редко встречается – газовой эмболии [319; 373].

Абсолютными противопоказаниями к аргоноплазменной коагуляции, как и к электрохирургии, являются наличие кардиостимулятора или дефибриллятора и присутствие обструкции вследствие давления извне.

Баллонная дилатация. В литературе последних лет описано небольшое количество успешных случаев реканализации опухолевого поражения трахеобронхиального дерева с использованием специальных баллонов (resector balloon). Технической особенностью баллонов является их способность выдерживать давление от 6 до 12 атмосфер. Этот метод лучше всего зарекомендовал себя в сочетании с эндобронхиальной лазерной фотодеструкцией и трахеобронхиальным эндопротезированием.

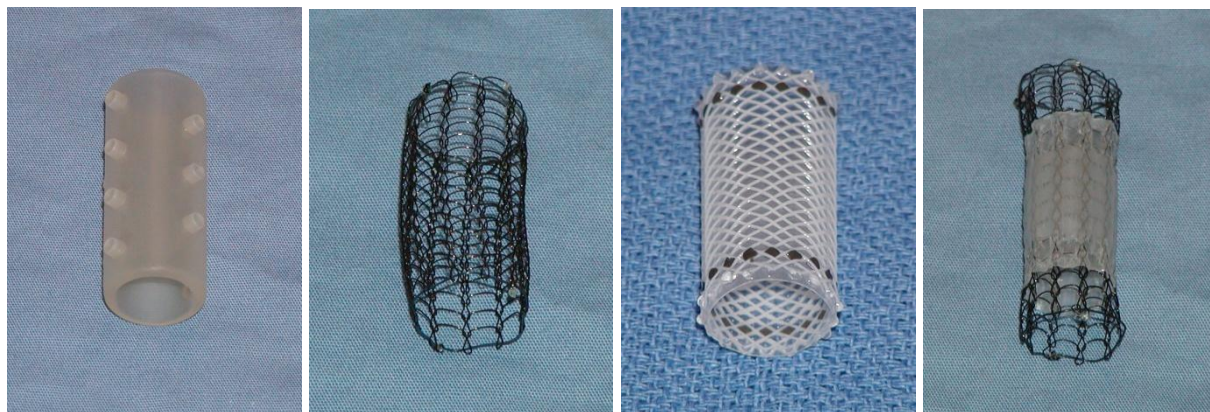
Баллонная бронхопластика успешно используется также для лечения других заболеваний, включая посттуберкулезный фиброз, постинтубационный, послеоперационный стеноз трахеи.

В большинстве случаев при баллонной дилатации пациент находится под общим наркозом. Бронхопластика некоторых поражений дыхательных путей (постинтубационный, послеоперационный стеноз) может быть выполнена с использованием волоконно-оптического бронхоскопа, когда пациент находится под действием успокоительных лекарственных средств.

Осложнения редки: это может быть бронхоспазм, перфорация дыхательных путей, пневмоторакс и пневмомедиастинум [138; 234; 293].

Противопоказанием к баллонной бронхопластике служит трахеобронхомаляция.

Эндопротезирование. Эндобронхиальные стенты представляют собой полые трубчатые устройства, предназначенные для поддержания проходимости трахеобронхиального дерева. Стенты бывают различной формы (прямые, Y-образные, J-образная), разных диаметров и длины. Изготавливаются из полимеров, металла или их сочетания (рис. 1.4).



Dumon стент

uncovered Ultraflex

Polyflex стент

covered Ultraflex стент

Рис. 1.4. Некоторые виды трахеобронхиальных стентов.

Доставочные устройства эндопротезов включают в себя аксессуары, специально разработанные как для ригидной бронхоскопии (как правило, для полимерных стентов), так и для волоконно-оптической (интродьюсеры, как правило, для металлокаркасных стентов и их гибридов).

В некоторых ситуациях (например, узкие, криволинейные постстенотические ходы) во время установки стентов может быть необходим рентгеновский видеоконтроль.

Стент часто используется совместно с вышеизложенными эндохирургическими методами в случаях реканализации эндобронхиальных опухолей.

Существует большой объем литературы по использованию стентов в практической пульмонологии, однако паллиативный характер процедуры не позволяет провести рандомизированные контролируемые исследования [80; 137; 293; 375].

Актуальной, по мнению авторов, является проблема сочетания различных лечебных методик при разных видах стенозов трахеи, выбор оптимального эндопротеза.

С целью сочетания преимуществ силиконовых и металлических стентов были разработаны так называемые гибридные эндопротезы, состоящие из расправляющегося плетеного металлического каркаса, покрытого силиконовой или полиуретановой мембраной. Эти устройства дороже силиконовых и непокрытых металлических стентов, но они могут быть безопасно имплантированы больным с дыхательной недостаточностью без рентгенологического контроля.

Эндобронхиальное стентирование, несомненно, играет решающую роль в предотвращении дыхательной недостаточности. У больных с неоперабельными опухолями восстановление проходимости дыхательных путей методом эндопротезирования может обеспечить временное облегчение и даже продлить жизнь [300; 324].

Нарастающий опухолевый стеноз трахеи часто является причиной возникновения жизнеугрожающих состояний и смертности пациентов с онкологическими заболеваниями. К примеру, около 20% больных раком легкого умирают от удушья, связанного с опухолевой обтурацией или сдавлением трахеи [216]. Если просвет трахеи или бронха не может быть расширен перед введением стента, саморасправляющиеся эндопротезы удобны, так как успешно могут быть введены в зону стеноза и сами расширить суженный участок, даже при его ригидности [271].

Металлокаркасный стент можно устанавливать амбулаторно, а также больным, находящимся на аппаратном дыхании. Однако и такие эндопротезы не лишены недостатков, в первую очередь связанных с трудностями коррекции их положения в просвете трахеи и извлечения. Опухолевая ткань в процессе роста нередко проникает через сетчатую стенку протеза, что приводит к рецидиву стеноза.

Показаниями для эндопротезирования дыхательных путей являются: 1) компрессионный стеноз, как от злокачественных, так и доброкачественных опухолей; 2) неоперабельные трахеобронхиальные стриктуры; 3) трахеобронхомалация; 4) внутрипросветный рецидивирующий рост опухоли; 5)

свищи дыхательных путей (в пищевод, средостение, плевральную полость). Пациентам, которым была осуществлена реканализация одним из доступных эндохирургических методов, также возможно имплантировать стент.

Наиболее частые осложнения эндопротезирования – миграция стента, сужение просвета из-за налипания бронхиального секрета, разрастания опухолевой или грануляционной ткани через сетку стента или по его краям, перфорация органа [80; 258; 312].

1.2.2. Эндохирургические методы отсроченного результата

Лучевая терапия (брахитерапия). Лучевая терапия при раке легких может использоваться как самостоятельная терапия, а также входить в состав комплексного лечения. Дистанционную лучевую терапию злокачественных опухолей в главных или долевыми бронхах следует избегать, так как развитие острой токсичности и симптомов бронхиального стеноза было зарегистрировано Р. Тиммерманом (Timmerman) и др. в 2006 г. Оптимальный режим стереотаксической лучевой терапии до сих пор не определен [250; 351].

Брахитерапия может произвести эффект, направленный как на качество, так и на продолжительность жизни. Этот метод предполагает прямое воздействие радиоактивного излучения на опухоли дыхательных путей и воздействие в непосредственной близости от опухолевой ткани.

Аппликаторы для брахитерапии обычно проводятся через рабочий канал бронхоскопа, и их положение тщательно контролируется видеорентгеноскопией (рис. 1.5).

При брахитерапии используются высокие дозы излучения, доставленного через катетер. Серии случаев показали, что этот метод является лечебным там, где заболевание ограничивается ранним раком с поражением слизистой оболочки или подслизистого слоя. Поражения до 4 мм в глубину может быть подходящим для проведения этого метода. Однако поражения трахеоб-

ронхиального дерева, подходящие для этого вида лечения, наблюдаются редко [251].

Показанием к брахитерапии являются злокачественные опухоли дыхательных путей у неоперабельных больных, при рецидивах после хирургического, комбинированного, лучевого лечения; при нерадикальных операциях в случаях выявления опухолевых клеток по линии резекции; при первично-множественных опухолях [20; 112].

Наиболее важные ограничения этой методики связаны с задержкой по времени воздействия на опухоль, которое может быть более трех недель, а также риск перемещения катетера перед установкой источника радиоактивного излучения.

Осложнения (5–15%), связанные с этой процедурой, включают в себя кровотечения, образование свищей, аритмии, артериальную гипотензию, бронхоспазм, развитие обструкции, распад опухоли [329; 378].

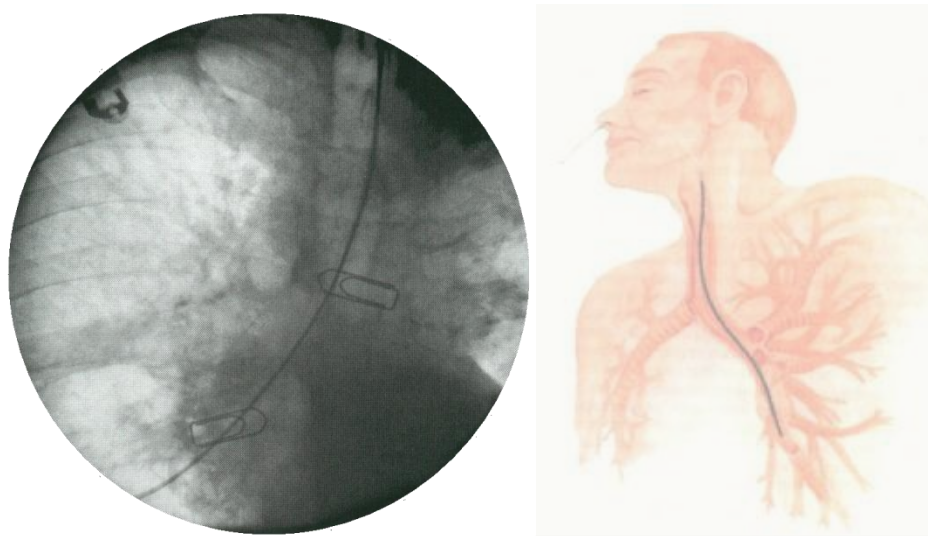


Рис. 1.5. Эндобронхиальная лучевая терапия.

Криотерапия. Эндобронхиальная криотерапия достаточно эффективна, но она не может быть использована для достижения быстрого эффекта реканализации дыхательных путей, так как уменьшение объема тканей, их отмирание наступает только спустя несколько дней. Терапевтические резуль-

таты сопоставимы с другими методами, которые используют тепловые эффекты (например, лазерная фотодеструкция, электрокоагуляция), но лечебный эффект наступает не сразу – в течение нескольких дней.

При криодеструкции используется принцип Джоуля – Томпсона. Наконечник криозонда охлаждается до рабочей температуры -40°C , что достаточно для гипотермии и сотовой кристаллизации живой ткани [264; 333]. Криотерапия может быть эффективно выполнена при высокой концентрации кислорода.

Криодеструкция является одним из безопасных эндохирургических методов лечения центрального рака легкого, так как соединительная, фиброзная, хрящевая ткани остаются практически интактными к предлагаемой степени холодового воздействия [149].

Показаниями к криотерапии служат главным образом эндобронхиальные экзофитные разрастания без проявлений дыхательной недостаточности.

Необходимость санационных повторных бронхоскопий, как правило, наступает в течение первой недели после криодеструкции для удаления некротизированных опухолевых тканей.

Осложнения могут ожидать менее чем в 5% случаев, они включают в себя кровотечение и временное проявление обструкции дыхательных путей из-за воздействия некротизированных опухолевых масс.

1.3. Фотодинамическая терапия: механизмы, история развития метода, применение при раке легкого

При наличии опухоли крупных бронхов, суживающей просвет дыхательных путей менее чем на 50%, неоценимой в клиническом аспекте оказалось применение фотодинамической терапии.

Фотодинамическая терапия (ФДТ) – это лечебный метод, основанный на тонком взаимодействии фотосенсибилизатора (ФС) и светового излучения, имеющего определенную длину волны. В результате такого взаимодействия

развивается фотодинамическая реакция (ФДР), следствием чего может являться абляция опухоли [188]. Несмотря на то, что метод ФДТ включен в перечень высокотехнологичных методов лечения и финансируется в рамках соответствующих государственных программ, среди медицинского персонала знаний о таком подходе недостаточно [114]. Отечественной медицинской литературы на эту тему очень мало, а именно понимание механизмов действия той или иной лечебной методики является основой ее успешного развития.

История ФДТ. Эффект фотодинамического воздействия на живые ткани был открыт случайно студентом-медиком О. Раабом (Raab) более 100 лет назад [131]. Изучая влияние флюоресцирующих веществ на инфузорию, он обнаружил, что интенсивный свет, направленный на краситель, приводит к быстрой гибели микроорганизмов. Более подробно описать это явление и дать объяснения происходящему удалось учителям и наставникам Рааба – проф. А. Джесионеком (Jesionek) и Г. фон Таппинером (H. von Tarpeiner), которые ввели понятия «аблятивный процесс» и «фотодинамический эффект» [350; 351].

В начале XX в. с той или иной степенью успеха было пролечено значительное количество пациентов с разными формами рака, в частности рака кожи. Однако, несмотря на определенный успех данной методики, ФДТ не получила ощутимого толчка к дальнейшему развитию и была неоправданно забыта.

Второе рождение ФДТ состоялось лишь спустя почти 50 лет, когда она привлекла внимание Р. Л. Липсон (Lipson) и С. Шварц (Schwartz). Исследования 50–60-х годов прошлого столетия выявили не только возможность абляции раковых клеток, но и, благодаря флуоресцентным качествам ФС, позволили визуализировать границы опухолевого процесса и определить его распространенность. С тех пор много уже сделано по изучению ФДТ [257; 336].

Однако дальнейшее развитие ФДТ было вновь приостановлено. И только в 1970-х годах, изучая соединения порфирина, Т. Дж. Догерти (Dougherty)

снова заговорил о важности применения ФДТ в лечении рака [190]. В отличие от предшественников, он предъявил онкологическому сообществу ФС, приборы, используемые в качестве источника света, подкрепил свои выводы соответствующими клиническими испытаниями, что создало благоприятные условия для развития ФДТ. Это дало право присвоить Догерти почетное звание «отца» ФДТ, ничуть не приуменьшая выдающихся заслуг других исследователей, которые помогли сделать метод доступным мировой общественности.

Фотосенсибилизирующие вещества. ФС – это природные или синтетические вещества, которые обладают способностью модифицировать энергию света путем поглощения света в видимой или ближней ультрафиолетовой или инфракрасной области спектра [130]. Основопологающим для проведения ФДТ является введение ФС, который активируется под воздействием светового излучения, имеющего определенную длину волны. Этот процесс напоминает фотосинтез, который, являясь одной из форм переноса световой энергии, лежит в основе формирования жизни на Земле [110; 114; 129]. В природе ФС встречаются довольно часто: они входят в состав растений и бактерий в виде хлорофилла, а также содержатся в организме человека и животных в качестве компонентов гемоглобина и других белков – порфиринов и промежуточных продуктов их синтеза.

Известно более тысячи веществ, обладающих фотосенсибилизирующими свойствами, из них около двух десятков были детально изучены, и лишь единицы прошли необходимые клинические испытания [32; 33; 109; 129; 339; 353]. Опыт клинического применения ФДТ позволил сформулировать некоторые требования, предъявляемые к «идеальному» ФС:

- отсутствие токсичности в инертном состоянии;
- гидрофильность для легкости системного введения;
- поглощение в красной части видимого спектра (620–740 нм), поскольку именно такой свет лучше (глубже) проникает в биологические ткани;

- высокая фотохимическая активность, характеризующаяся максимальным выходом токсических метаболитов кислорода;
- высокая аффинность и селективность накопления в патологических клетках-мишенях с минимальной задержкой в окружающих здоровых тканях;
- стремительная фармакодинамика с быстрой элиминацией из организма больного;
- отсутствие фототоксичности продуктов распада.

Проводимая ФДТ должна быть комфортна и безопасна для пациента и, что не менее важно, коммерчески доступна. Некоторые ФС с доказанной эффективностью и безопасностью одобрены для применения в клинической практике только на территории производителя, в то время как отсутствие лицензии в других странах делает их использование невозможным просто потому, что их нет в продаже. В настоящее время на мировом и отечественном фармацевтическом рынке имеется несколько препаратов, применяемых для ФДТ, обладающих как плюсами, так и минусами. В табл. 1.2 приведены характеристики основных ФС, используемых в клинической практике.

Таблица 1.2

Фотосенсибилизаторы, применяемые для ФДТ в клинической практике

ФС	Длина волны, нм	Доза, мг/кг	Интервал между введением ФС и облучением, часов
Производные гематопорфирина (Фотофрин, Фотогем)	630	2,0	48
Аминолевулиновая кислота (Левулан, Аласенс)	630	30,0	48

Производные хлорина: M-tetrahydroxyphenyl chlorine (mTHPC) (Фоскан)	660	0,15	96
Mono-L-aspartyl chlorine еб (NPeб) (Радахлорин, Фотоди- тазин, Фотолон)	662	1,0	2,5
Производные фтало- цианина (Фотосенс)	675	1.0	24

Производные гематопорфирина (HPD). Фотофрин (HPD) – первый препарат-фотосенсибилизатор, разработанный в конце 1970 г. группой ученых из Канады и США под руководством Т. Дж. Догерти. Отечественный аналог – Фотогем. За многие годы в мире накоплен богатый опыт применения этого препарата для флуоресцентной диагностики и ФДТ. HPD представляет собой смесь различных мономеров, димеров и полимеров гематопорфирина. Этот ФС нетоксичен, не вызывает у пациентов болезненных ощущений при фотоактивации, что делает возможным его применение в амбулаторном лечении [106]. Однако препарат обладает сравнительно невысоким пиком поглощения света в красном диапазоне (при длине волны 630 нм) и, соответственно, неглубоким проникновением в ткани, что приходится компенсировать высокими дозами препарата и мощностью источника света. Поэтому время воздействия источником света может составлять 20 минут и более. Кроме того, препарат сохраняется в различных органах, включая глаза, кожу, от 6 до 8 недель после введения, что может привести к серьезным ожогам от солнечного света глаз и открытых участков тела. Стоимость оригинального препарата составляет более 3000 долларов США для одной процедуры.

Производные хлорина. M-tetrahydroxyphenyl chlorine (mTHPC). Торговое название – Foscan (Biolitec Фарма Лтд, Дублин, Ирландия). Фоскан –

синтетическое производное хлорина – является активным ФС. Для получения цитотоксического эффекта достаточно применение низкой дозы препарата (0,1 мг/кг) и света (10–20 Дж/см²). Время воздействия источником света измеряется в секундах. Однако препарат обладает существенной фототоксичностью. После введения ФС пациент должен оставаться в темной комнате 24 часа, так как даже комнатное освещение может вызвать сильный ожог, а период повышенной фоточувствительности достигает 7 недель [130]. Кроме того, лечение очень болезненное, в связи с чем сама ФДТ выполняется обычно под наркозом. Несмотря на недостатки, препарат обладает высокой эффективностью, что позволило ему занять свою нишу в лечении рака верхних отделов дыхательной системы и пищеварительного тракта, первичных и рецидивирующих опухолей головы и шеи. Фоскан – очень дорогой препарат, стоимость его для одной процедуры составляет около 6000 английских фунтов.

Mono-L-aspartyl chlorine еб (NPe6). Ряд торговых названий: MACE, LS11, NPe6, Фотодитазин (Вета-Гранд, Россия), Радахлорин (Рада-Фарма, Россия), Фотолон (РУП Белмедпрепараты, Минск, Республика Беларусь). Эти препараты – растительное производное хлорина, обладающие высокой эффективностью и низкой темновой фототоксичностью. Лечение может проводиться через несколько часов после введения, что представляется наиболее удобным для пациента и врача [272].

Аминолевулиновая кислота (ALA). Ряд торговых названий: Левулан в США, Аласенс в России, и др. ALA сама по себе не является ФС, однако введение в организм экзогенной ALA индуцирует синтез и накопление эндогенного протопорфирина IX, который обладает выраженной фотодинамической активностью. Основным преимуществом ALA является быстрый метаболизм, вследствие чего препарат имеет короткий период повышенной светочувствительности. К настоящему времени в клинике ALA применяется наружно, перорально или вводится внутривенно. Однако при системном применении отмечен ряд побочных эффектов: тошнота, рвота, головная боль, нарушение

кровообращения, транзиторное повышение уровня аминотрансфераз крови, а также удлинение периода повышенной светочувствительности. Поэтому ALA применяется по большей части в дерматологии с использованием наружных форм препарата (мазь, липосомный гель) [132]. И хотя ALA вызывает дискомфортные ощущения при местном использовании, системная фототоксичность обычно не развивается. Особые показания к применению ALA связаны с возможностью флуоресцентной (фотодинамической) диагностики злокачественных новообразований.

Производные фталоцианина. Фотосенс – синтетический ФС на основе фталоцианина алюминия, обладающий химической однородностью, гидрофильностью, поглощает свет в более длинноволновой части спектра (675–680 нм) и имеет высокий коэффициент выхода цитотоксичных соединений кислорода. В России клинические испытания препарата проводятся с 1994 г., имеются данные о его высокой терапевтической эффективности в лечении рака различной локализации, в том числе рака кожи, орофарингеальной локализации, бронхов, пищевода [114]. К недостаткам фотосенсибилизаторов этой группы следует отнести замедленное выведение из организма больных. Так, при использовании Фотосенса период повышенной светочувствительности составляет 8 недель.

Световое воздействие на ФС. Любой ФС активируется воздействием света определенной длины волны, соответствующей пику поглощения препарата. Чем больше длина волны возбуждения ФС, обуславливающая флюоресценцию или развитие фотодинамической реакции, тем больше глубина проникновения света, а значит, глубина лечебного воздействия [129; 130]. Путем подбора ФС и соответствующей ему длины волны можно регулировать проникающую способность света в биологические ткани. На поверхностные поражения кожи глубиной до 1 мм можно воздействовать синим светом (450–480 нм) [152; 337]. Красный свет с длиной волны 660–740 нм способен проникать в подкожные ткани на глубину до 1,0 см, что делает возможным его использование при лечении как поверхностных очагов, так и

опухолей, расположенных глубже. Используемые в клинике препараты имеют спектр фотодинамического воздействия с максимумами в области 620–690 нм. К примеру, широко применяемая в дерматологии ALA при проведении ФДТ позволяет воздействовать на пораженные участки кожи, не затрагивая базальной мембраны [132]. Клинически это проявляется в успешном лечении рака кожи без дальнейшего грубого рубцевания тканей. Современные ФС под воздействием видимого излучения с волнами разной длины волны (от синего до зеленого и красного) позволяют селективно подходить к лечению опухолевых образований на различной глубине залегания.

Достичь большей спектральной яркости излучения в нужном диапазоне позволяет применение лазерных источников для ФДТ. В качестве источников света используются различные типы лазеров. Помимо лазеров могут применяться источники некогерентного света с высокой плотностью светового потока или светодиоды. В отличие от лазеров они менее дорогостоящи.

Повышение эффективности внутрисполостного облучения осуществляется путем использования волоконно-оптических методов доставки к облучаемым тканям, позволяя реализовать принцип селективности фотодинамической деструкции, сохраняя интактными окружающие нормальные ткани [2].

Оптоволокно или светодиод подводят к опухолевому ложу эндоскопически или во время проведения хирургической операции [2]. В качестве дополнительной визуализации могут использоваться такие методы, как ультразвуковое исследование (УЗИ) или компьютерная томография (КТ). Учитывая уровень развития современных технологий, источник света может быть надежно подведен практически к любой структуре человеческого тела.

Фотодинамическая реакция. Под действием света определенной длины волны, соответствующей максимуму поглощения данного вещества, в облученной опухоли развиваются высокотоксичные ФДР, которые приводят к повреждению раковых клеток. При этом соседние, здоровые клетки сохраняются неповрежденными.

При поглощении фотонов света атомы ФС переходят из основного состояния в возбужденное. Последующая потеря атомом ФС полученной энергии может осуществляться несколькими путями.

Один из возможных путей – обратный переход в инертное состояние, что сопровождается излучением света (флуоресценцией). Способность ФС флуоресцировать под действием света определенной длины волны положило начало флуоресцентной диагностике (ФД), превращая ФС в маркер злокачественной клетки, помогая визуализировать опухолевую массу и определять распространенность опухолевого процесса.

В другом случае возбужденная молекула ФС реагирует с окружающими химическими веществами, образуя свободные радикалы, – так называемая реакция Фентона I. Наиболее же важной для реализации клинического фотодинамического эффекта является реакция Фентона II, при которой возбужденная молекула ФС взаимодействует с кислородом, в результате чего выделяется активная синглетная форма кислорода [218]. Именно синглетному кислороду приписывают основную роль в разрушении опухоли и питающих ее сосудов.

Механизмы повреждающего действия ФДТ. В фотохимических превращениях, возникающих под воздействием света определенной длины волны на ФС, остается еще много неизученного. Продолжительность жизни синглетного кислорода в биологических системах составляет менее 0,04 нс, а радиус цитотоксического действия - около 20 нм [233]. И хотя приведенные показатели активного вещества кажутся незначительными, даже этого нередко достаточно для выраженного клинического эффекта, происходит запуск целого каскада событий, приводящих к локальным, региональным и системным изменениям в организме. В настоящее время известно три основных механизма противоопухолевого эффекта ФДТ: прямое повреждение опухолевых клеток, нарушение сосудистой стромы опухолей, элиминация опухоли под действием иммунных клеток [286]. Рассмотрим последовательно каждый

из них, принимая во внимание тот факт, что *in vivo* эти события протекают одновременно.

Клетки опухоли. Имеющиеся в литературе данные позволяют предположить, что проникновение ФС в опухолевые клетки возможно как пассивным, диффузным путем, так и посредством рецепторно-опосредованного эндоцитоза (фагоцитоза), а также с помощью рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), обладающего внутренней тирозин-киназной активностью [150; 219; 233]. Значительная роль в транспорте ФС к клеткам-мишеням отводится также липопротеидам плазмы крови, особенно их низкомолекулярной фракции. Наибольшим числом рецепторов к липопротеидам обладают активно пролиферирующие клетки, включая опухолевые и эндотелий сосудов, чем и объясняется селективность накопления ФС.

Однако механизмы, обеспечивающие преимущественное распределение ФС в опухоли, остаются не до конца изученными. Каждый ФС может иметь свой предпочтительный метод проникновения в клетки опухоли [158; 159]. К примеру, Фотифрин и Фотогем, состоящие из разнокалиберных олигомеров порфирина, попадая в клетку-мишень, избирательно фиксируются на мембранах опухолевых клеток и на внутриклеточных органелах, в частности митохондриях [297]. Есть сведения, что амфифильные производные хлорина еб (Радахлорин, Фотодитазин, Фотолон) накапливаются в матриксе митохондрий, а Фоскан – в аппарате Гольджи и цитоплазматическом ретикулуме [282].

В настоящее время ведутся исследования по использованию вирусов направленной доставки ФС к клеткам-мишеням. Суть данного метода заключается в использовании неспособных к размножению вирусных частиц, несущих в своем составе ген ФС, что и обеспечивает фототоксичность при ФДТ. Эти частицы имеют на своей поверхности молекулы антител к молекулам антигенов, присутствующих на плазматической мембране только раковых клеток, что обеспечивает направленность действия [134]. Однако следует отметить, что в настоящее время не для каждой формы рака известен специфический антиген, и обнаружить его не так просто. Данный метод имеет боль-

шие шансы на успех, но необходимо более точное и тонкое изучение, прежде чем его можно будет внедрить в практику ФДТ.

Способность опухолевых клеток накапливать большие количества ФС по сравнению с нормальными клетками и возможность локального облучения позволяют вызывать селективную гибель именно опухолевых клеток. Существуют разные способы клеточной гибели, приводящей к деструкции опухоли при проведении ФДТ: запрограммированное клеточное «самоубийство» (апоптоз) и незапрограммированная клеточная гибель с последующим развитием воспалительного процесса (некроз) [208; 231; 297]. Особо следует отметить те случаи, когда в результате генных мутаций реализация апоптоза невозможна или сведена к минимуму.

Тип гибели клеток (апоптоз / некроз) может зависеть не только от природы и концентрации ФС, но и от дозы облучения [298]. Использование высоких доз световой энергии приводит к некрозу, в результате которого клетка набухает [181; 186], теряется целостность цитоплазматической мембраны, и содержимое некротических клеток может попадать на соседние клетки, что приводит к развитию воспалительного процесса и их гибели («эффект свидетеля») [181; 223]. Некротические изменения в клетках провоцируют региональную и системную реакцию.

При проведении ФДТ низкими дозами световой энергии запускается механизм апоптоза [246; 291; 298]. При этом клетка перестает функционировать, и происходит упорядоченная самоликвидация без «эффекта свидетеля» и иммунной реакции, поскольку нет высвобождения внутриклеточных цитотоксических веществ. Апоптоз характерен не только для патологически измененных, но и для нормальных клеток многих живых организмов, включая бактерии. Это генетически регулируемый процесс, посредством которого осуществляются многие важные процессы организма, такие как образование тканей, элиминация потенциально опасных клеток, борьба с патогенами, удаление органов или структур, не нужных организму после определенной

стадии развития или не нужных определенному полу. И ФДТ, видимо, способна активизировать механизм апоптоза [208].

Следует отметить, что ФС, по данным многих исследований, селективно накапливаются в активно пролиферирующих клетках опухоли, вследствие чего для ФДТ характерна высокая избирательность поражения опухоли при минимальном травмировании здоровых тканей. Однако клинически установлено, что любая клетка, содержащая активированный ФС, может претерпевать некротические или апоптотические изменения, а в случае, когда в здоровой клетке концентрация возбужденного ФС достаточно высока, вероятно развитие побочных реакций ФДТ, например, кожной фототоксичности [130]. А. М. Хан (Khan) и др. в 2014 г. сообщили о случае тяжелого острого стридозного дыхания и трахеобронхиальной обструкции в течение трех первых часов после ФДТ [242].

Сосуды. Кроме прямого цитотоксического воздействия на опухолевые клетки при ФДТ важную роль играет нарушение кровоснабжения из-за повреждения эндотелия кровеносных сосудов опухолевой ткани [158; 159]. По данным флуоресцентной и радиоизотопной диагностики ФС накапливается в сосудистой строме опухоли и периваскулярных тканях [164; 165]. Известно, что сосудистая сеть злокачественных опухолей представлена сосудами капиллярного типа с несовершенной базальной мембраной, измененным эндотелием с повышенной проницаемостью, что может являться дополнительным основанием для накопления ФС в опухолевой ткани [244]. Напротив, здоровая ткань вне патологического очага с полноценными кровеносными сосудами остается практически интактной.

В результате ФДР происходят значительные изменения эндотелиальных клеток, которые приводят к активации циркулирующих тромбоцитов и других гемостатических механизмов и, как следствие этого, к тромбогенному эффекту и остановке кровотока [164; 200]. Под действием высоких доз световой энергии в фотосенсибилизированных клетках происходит высвобождение медиаторов воспаления и цитокинов, таких как простагландины, лимфо-

кины и тромбоксаны, которые активируют иммунную систему и играют важнейшую роль в сосудистых повреждениях стромы опухоли. Этот факт наряду с острой гипоксией тканей приводит, в идеале, к повреждению новообразования.

Под воздействием световой энергии в меньших дозах также возможна ФДР, однако менее выраженная. В этом случае запускается механизм апоптоза сосудистой стромы опухоли, ведущий к ее гибели, но без выработки цитокинов и активации иммунной системы [218; 219].

Клинические исследования показали, что и некроз, и апоптоз неоваскулярной сети играют решающую роль в приостановлении опухолевого процесса. Более глубокое изучение этого вопроса, возможно, позволит в дальнейшем управлять лечебным процессом на клеточном уровне, заменяя некротический путь ФДТ на апоптотический.

Иммунный ответ. Важным фактором индукции ФДТ-опосредованного иммунного ответа является повреждение клеточных мембран и сосудов опухоли [244]. Фотоокислительные нарушения индуцируют выделение медиаторов (факторов роста, протеинов) и цитокинов, провоцирующих местную иммунную реакцию [213]. Следствием этих процессов является окклюзия сосудов опухоли и индуцированная цитотоксическая активность в отношении опухолевых клеток. Активированные лейкоциты, в том числе нейтрофилы и макрофаги, активно мигрируют к месту лечебного воздействия. Макрофаги фагоцитируют поврежденные раковые клетки, презентировав специфические белки этой опухоли CD4 Т-хелперам, которые в свою очередь распознаются CD8 Т-киллерами. Эта иммунная реакция может происходить не только в месте воздействия ФДТ, но и в регионарных лимфатических узлах и отдаленных опухолевых очагах.

Хотя специфическая иммунная реакция на ранних стадиях процесса может быть менее значимой, чем другие эффекты ФДТ, она важна для долгосрочного контроля роста опухоли. Активированные Т-киллеры, реализую-

щие некроз опухолевой ткани во время лечения, могут индуцировать механизмы апоптоза клеток опухоли даже после завершения ФДТ [177].

Клинические исследования показывают, что в крови пациентов, получивших ФДТ, обнаруживаются повышенные концентрации цитокинов, а на гистологическом срезе биоптата опухоли - стойкая инфильтрация иммунными клетками [129]. Оба эти факта свидетельствуют в пользу иммуностимулирующего действия ФДТ. Доказанное наличие иммунологического компонента фотодинамического воздействия позволяет говорить не только о перспективности сочетания методов ФДТ и иммунотерапии для улучшения результатов лечения онкологических заболеваний, но и о возможном применении ФДТ с целью коррекции иммунологических реакций, как в эксперименте, так и в клинике [135; 364].

Для того чтобы ФДТ заняла надлежащее место в системе противораковых лечебных воздействий, необходимо решить многочисленные, еще не раскрытые вопросы о механизмах действия ФДТ [134]. Но сама по себе возможность такого подхода таит в себе большие перспективы.

После экспериментов на животных начиная с 1976 г. были проведены широкие клинические испытания ФДТ группой Т. Дж. Догерти в США. Установлена высокая эффективность метода [221].

С целью лечения центрального рака легкого эндоскопическая фотодинамическая терапия была впервые применена в США и в Японии Ю. Хаята (Hayata) и др. в 1982 г. [220].

С тех пор было представлено много докладов и статей о результатах фотодинамической терапии раннего рака легкого. L.Corti и соавт. сообщили, что 145 пациентам (191 локализация) с ранним немелкоклеточным раком легкого проведена ФДТ. В большинстве случаев (98%) гистологически был верифицирован плоскоклеточный рак. Полный ответ был достигнут в 86%, [174].

Р. Оно (Ono) и др. наблюдали 36 пациентов (39 локализаций), среди которых полный ответ был достигнут лишь у 31%, при этом рецидив констати-

рован в 33% наблюдений. Таким образом, долгосрочный ответ составил только 21% [299].

С Лам (Lam) сообщил о 102 пациентах с плоскоклеточным раком легкого (стадия 0, IA, IB) которым была проведена фотодинамическая терапия. Общий немедленный полный ответ был достигнут у 78%, рецидив опухоли отмечен у 43%. Среднее время до рецидива опухоли составило 2,8 лет [246; 247].

Сотрудники клиники Mayo сообщили о лечении 58 неоперабельных больных ранним раком легкого с полным ответом в 84% наблюдений, причем после рецидива у девятнадцати пациентов (39%) проведена повторная фотодинамическая терапия. Среднее время до рецидива опухоли после первого лечения составило 4,1 года. После второго обращения у 11 больных (22%) вновь возник рецидив. Долгосрочные наблюдения осуществлялись за 66% пациентов [279].

К. Могисси (Moghissi) и др. в 2008 г. осуществили литературный поиск, нацеленный на сбор информации о результатах фотодинамической терапии. Были отобраны пятнадцать статей (626 пациентов / 715 поражений). Показания к фотодинамической терапии в большинстве из них были обусловлены функциональной неоперабельностью. Осложнения фотодинамической терапии представляли собой: респираторные 0–18% и нефатальное кровохарканье 0–7,8%. Полный ответ на ФДТ был констатирован в 30–100% в период наблюдения от 2 до 120 месяцев. Пятилетняя выживаемость составила 61% для тех серий наблюдений, авторы которых предоставили данные выживания [279].

В Научно-исследовательском институте онкологии им. П. А Герцена накоплен самый большой в России клинический опыт использования ФДТ для лечения больных с ранним центральным раком легкого (ЦРЛ). За период с 1992 по 2008 г. пролечено 46 больных (71 опухоль). ФДТ раннего ЦРЛ у 31 из 46 больных (67,4%) была выполнена в связи с невозможностью хирургического лечения из-за функциональной неоперабельности, тяжелой сопутст-

вующей патологии или преклонного возраста. У одного больного ФДТ раннего центрального рака легкого была выполнена как предоперационный этап лечения, а у двух больных с carcinoma in situ и микроинвазивным раком метод ФДТ применен как альтернатива хирургическому лечению. Для классификации эффекта ФДТ использовали стандартные параметры: полная регрессия (ПР), выраженная регрессия (ВР) и частичная регрессия (ЧР) опухоли. ПР опухоли считали в случае полного отсутствия эндоскопических, рентгенологических и морфологических признаков остаточной опухоли и при отсутствии признаков возобновления опухолевого роста на протяжении 1–3 месяцев после ФДТ. ВР определялась при наличии морфологически подтвержденной остаточной опухоли не менее 50% первоначального размера. ЧР устанавливалась при остаточной опухоли более 50% ее первоначального размера. Непосредственный противоопухолевый эффект лечения оценивали через 3–4 недели после ФДТ с использованием стандартной и флуоресцентной бронхоскопии, КТ и морфологического исследования материала биопсии. По результатам контрольного комплексного исследования ПР раннего центрального рака легкого констатирована в 89,6% случаев (62 из 71 опухоли). Частота ПР имела прямую зависимость от размера и формы роста опухоли.

При поверхностном типе роста опухоли и размере:

- до 0,5 см ПР РЦРЛ получена в 100%;
- 0,6–1,0 см – в 100%;
- 1,1–1,5 см – в 66,7%;
- 1,6–2,5 см – в 0%.

При узелковом и полиповидном типе опухоли размере:

- до 0,5 см ПР РЦРЛ установлена в 100%;
- 0,6–1,0 см – в 50%;
- 1,1–1,5 см – в 75%.

Ближайшие и отделенные результаты изучены у 36 больных с полной регрессией опухоли. До 1 года наблюдались 14 больных, от 1 до 2 лет – 5, от 2 до 3 лет – 5, от 3 до 4 лет – 6, от 4 до 8 лет – 6 больных. Рецидив опухоли в

зоне ФДТ выявлен у 6 из 36 больных, что составляет 17%, и у двух из них с успехом проведена повторная ФДТ. Из 36 больных в сроки от 1 года до 3 лет умерли 8 больных. У 6 пациентов причиной смерти был рецидив и прогрессирование второй синхронной или метасинхронной злокачественной опухоли легкого или другого органа, один больной умер от острой сердечно-легочной недостаточности и один – от прогрессирования цирроза печени. Таким образом, в группе больных ранним центральным раком легкого 5-летняя выживаемость составила $50 \pm 12\%$. Сроки наблюдения – до 8 лет, медиана выживаемости – 5,5 года [54; 108; 325].

Как отмечено выше, еще одним показанием к применению ФДТ при раке легкого является необходимость реканализации нижних дыхательных путей с целью коррекции дыхательной недостаточности.

Из отечественных исследователей, занимающихся ФДТ рака легкого, наибольший вклад в развитие метода при распространенном раке легкого внесли сотрудники НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова. В многочисленных работах М. Л. Гельфонда, А. И. Арсеньева, других авторов отмечены положительные результаты применения ФДТ как в комбинированном лечении, так и в режиме монотерапии. У больных (37,3%) после выполнения эндобронхиальных вмешательств проводилась эндотрахеобронхиальная внутрипросветная фотодинамическая терапия (ФДТ). Проведение ФДТ не вызывало распространенного фототоксического эндотрахеобронхита. Гиперемия слизистой отмечалась на ограниченном участке, прилежащем к «зоне засветки». Ни в одном случае не отмечено кумуляции эффекта. Как отметили авторы, ФДТ, дополнившая различные комбинации эндобронхиальных вмешательств с химиолучевым лечением, позволила повысить медиану выживаемости до 17 месяцев, а медиану до прогрессирования – до 14 месяцев, хотя на годичной выживаемости это существенно не отразилось [11].

Поиск оптимального места ФДТ в комбинированном и комплексном лечении опухолей является одной из основных задач исследователей, занимающихся данной проблемой [104; 275; 297; 352; 354]. В настоящее время

этот поиск продолжается в сочетании методов интервенционной бронхологии и ФДТ с хорошими и перспективными результатами [137; 237].

В тех ситуациях, когда опухоль нерезектабельна, фотодинамическая терапия может использоваться с адьювантной целью для уменьшения размеров первичной опухоли (downstage) и повышения резектабельности [95; 128; 130].

ФДТ оказывается также предпочтительнее лучевой и химиотерапии для лечения больших по площади и незначительных по глубине опухолевых поражений, где общепринятые терапевтические методы не дают должного лечебного эффекта (лучевая терапия) или сопровождаются большим количеством побочных эффектов (химиотерапия) [231]. Кроме того, химиотерапия и лучевое лечение не обладают такой селективностью противоопухолевого воздействия, как фотодинамическая терапия [130; 188].

Таким образом, фотодинамическая терапия имеет следующие преимущества.

1. Фотодинамическая терапия применяется, когда хирургическая операция невозможна из-за тяжелых сопутствующих заболеваний или распространенности опухоли. ФДТ избирательно разрушает раковые клетки и не повреждает нормальные здоровые ткани. Благодаря этому после ФДТ, когда опухоль разрушена, нормальные клетки при своем размножении заполняют обнажившийся при разрушении каркас органа. Это особенно важно при ФДТ тонкостенных и трубчатых органов, таких как трахея, бронхи, так как предохраняет от образования сквозного дефекта и прободения стенки органа. Следовательно, если у пациента имеется злокачественная опухоль, которую нельзя удалить хирургически, ФДТ еще может быть применена для лечения таких опухолей.

2. Фотодинамическая терапия селективна. Фотосенсибилизатор избирательно накапливается в опухоли и почти не задерживается в окружаю-

щих опухоль нормальных тканях. Благодаря этому в процессе фотодинамической терапии при локальном облучении красным светом избирательно повреждается раковая опухоль и не повреждаются окружающие ткани.

3. Фотодинамическая терапия позволяет избежать системного воздействия на организм человека, наблюдаемого, например, при химиотерапии опухолей. Лечение происходит только в том месте, куда направлен свет, следовательно, организм больного не подвергается нежелательному общему воздействию и таким образом удается избежать всех побочных эффектов химиотерапии (тошнота, рвота, стоматит, выпадение волос, угнетение кроветворения и т. д.).

4. Фотодинамическая терапия имеет низкую стоимость. Для большинства больных ФДТ – это неинвазивный или минимально инвазивный, щадящий, локальный, недорогой метод лечения многих разновидностей злокачественных опухолей (первичных, рецидивных, метастатических) [128; 146; 158].

Показания к ФДТ в онкопульмонологии (табл. 1.3) хорошо отражены в работах проф. В. В. Соколова с соавт. [99; 101; 102]:

- *in situ*, рак субсегментарных бронхов T1;
- двустороннее опухолевое поражение бронхиального дерева;
- предоперационная ФДТ (уменьшение размеров опухоли и создание технических и биологических условий выполнения радикальных операций);
- адьювантная ФДТ для повышения радикализма операции при значительном распространении опухоли по стенке бронха;
- ФДТ с целью реканализации бронха;
- ФДТ послеоперационных осложнений (бронхиальные фистулы, эмпиема плевры).

Исходя из вышеизложенного, становится понятно, что существует большое многообразие методов, позволяющих осуществлять лечение больных раком легкого эндобронхиальным способом. Следует признать, что в

большинстве лечебных учреждений страны о возможностях такого лечения осведомлены недостаточно. Обычно в арсенале специалистов имеется 1-2 метода, с чем связана сложность и недостаточная эффективность применения эндобронхиального подхода при огромном разнообразии клинических вариантов течения заболевания. Другая проблема – показания к применению того или иного метода. В первую очередь, они связаны со скоростью достижения клинического эффекта после выполнения процедуры, чему уделено большое внимание в этой главе. Второй аспект – характер стеноза (эндобронхиальный, компрессионный смешанный). В научной медицинской литературе есть несколько подходов к применению того или иного метода эндобронхиального лечения с целью реканализации нижних дыхательных путей у больных центральным раком легкого. Интегрируя мнения ведущих специалистов, показания в различных методах применительно к характеру стеноза представлены в табл. 1.3.

Из таблицы видно, что имеют место существенные ограничения применения ряда подходов. Например, при компрессионных стенозах, по мнению большинства авторов, только стентирование и брахитерапия могут достичь приемлемого клинического результата. В то же время, при смешанных стенозах применимы все варианты лечения, хотя именно при таких стенозах хороший результат достигим наиболее сложно. Кроме того, совершенно не разработаны аспекты комбинированного и комплексного лечения НМКРЛ, включающего эндобронхиальные методы, что могло бы изменить взгляды специалистов на важность и необходимость включения эндобронхиальных методов в стандарт лечения таких больных. Все это еще раз подчеркивает необходимость совершенствования эндобронхиальных подходов в лечении центрального рака легкого.

**Показания к применению эндохирургических методов
при трех основных видах эндобронхиальных стенозов**

Методика	Эндобронхиальный	Компрессионный	Смешанный
Фотодеструкция	+	-	+
Электрохирургия	+	-	+
Криотерапия	+#	-	+#
Брахитерапия	-	+#	+#
Аргоноплазменная	+	-	+
Фотодинамическая	+#	-	+#
Стентирование	-	+	+*

Противопоказано при дыхательной недостаточности или ее развитии после применения.

* Противопоказано, если просвет дыхательных путей после применения составляет менее 50% от нормы.

В любом случае, врачи, участвующие в решении этой сложной проблемы, должны быть осведомлены об использовании всех доступных эндохирургических методов лечения для повышения терапевтического результата [275; 280; 282].

Глава 2. Материал и методы исследования

Материал исследования состоял из 2-х частей - экспериментальной работы по изучению фотодинамического эффекта на базе «Центра лазерной медицины» ПСПбГМУ на крысах и клинической части по анализу результатов лечения пациентов с НМКРЛ. Экспериментальный раздел подробно описан в главе 3.

2.1. Клиническая характеристика больных, включенных в исследование

Включение пациентов в основную группу исследования осуществлялось проспективно на базе эндоскопического отделения и отделения торакальной онкологии отдела торакальной хирургии НИИ хирургии и неотложной медицины ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ (ранее – отделение торакальной хирургии клиники госпитальной хирургии № 1) в период с 2007 по 2015 год.

Критериями для включения в исследование явились: возраст больного старше 18 лет; наличие у больного гистологически верифицированного немелкоклеточного рака легкого; поражение центральных бронхов (главного, долевого, сегментарного) или трахеи; наличие опухолевого стеноза дыхательных путей; невозможность на момент постановки диагноза выполнения радикального хирургического вмешательства; общее состояние больного, позволяющее выполнить видеобронхоскопию и эндобронхиальные вмешательства.

Критерии исключения: наличие сопутствующих заболеваний, не позволяющих выполнить бронхоскопию; отказ больного от участия в исследовании.

Таким образом, набор пациентов в основную группу исследования осуществлялся по принципу нерезектабельности и неоперабельности, когда имелись отдаленные метастазы или причинами отказа от операции являлись

существенная местная (Т) и регионарная (N) распространенность опухоли, а также функциональная непереносимость удаления всей опухолевой ткани.

Одной из основных причин нерезектабельности явилось распространение опухоли на трахею, неоперабельности – дыхательная недостаточность при отсутствии адекватной вентиляции значимого объема легочной паренхимы.

Принципы Хельсинкской 2013 г. декларации были соблюдены. Перед включением в исследование у пациентов получено информированное согласие. Протокол клинического обследования утвержден локальным этическим комитетом Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова.

Критериям включения соответствовали 404 больных центральным раком легкого. Еще у 12 больных диагностирован неоперабельный периферический рак легкого. Таким образом, в общей сложности в исследование включены 416 пациентов основной группы. Группу сравнения составили 75 больных неоперабельным центральным раком легкого, которым проводилась только химиотерапия; а также 21 пациент, получивший неoadьювантную (предоперационную) химиотерапию. Всем этим пациентам не проводилось эндобронхиальное вмешательство с лечебной целью.

Основными каналами госпитализации больных были: поступление из других стационаров города, области и регионов РФ – 397 больных (95,4%), из поликлиник города – 19 больных (4,6%). 367 пациентов (88,2%) до поступления находились на лечении в хирургических и терапевтических стационарах города Санкт-Петербурга. Средний возраст больных, включенных в исследование, составил $57,3 \pm 6,3$ лет. 72% составили лица трудоспособного возраста, из них 28,2% на момент болезни работали на производстве. Среди наблюдавшихся пациентов было 327 мужчин (78,6%) и 89 женщин (21,4%).

Все больные, в соответствии со стандартами ВОЗ, условно были разделены на три возрастные группы: молодой возраст – до 40 лет, зрелый – 40 –

59 лет и пожилой – старше 60 лет. Большая часть пролеченных больных – 66,1% – входила в возрастную категорию 40–59 лет (см. таблицу).

Распределение больных раком легкого по полу и возрасту

Пол	Возраст, лет			Всего
	до 40	40–59	60 и старше	
Мужчины	5	235	87	327
Женщины	3	40	46	89
Всего	8	275	133	416
Частота	1,9%	66,1%	32,0%	100%

Курение в анамнезе имело место у 355 больных (85,3%). Большинство некурящих были женщинами (всего некурящих пациентов 61 – 46 женщин и 15 мужчин). Сопутствующая хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) диагностирована у 347 больных (83,4 %), причем женщин с подобной патологией было лишь 23 (25,8% от общего числа лиц женского пола).

Основными жалобами больных были кашель (307 пациентов из 416, 73,8%), одышка (276 пациентов, 66,3%), боли в грудной клетке (193 пациентов, 46,3%), кровохарканье (109 пациентов, 26,2%). Общие симптомы интоксикации, слабость, похудание, повышение температуры тела и другие имели место у 170 (41%). У 42 пациентов (10,1%) жалоб на момент постановки диагноза не было, заболевание было выявлено случайно при рентгенологическом обследовании (скрытое течение).

На диаграмме, представленной на рис. 2.1, приведена длительность клинических проявлений НМКРЛ до госпитализации в клинику.

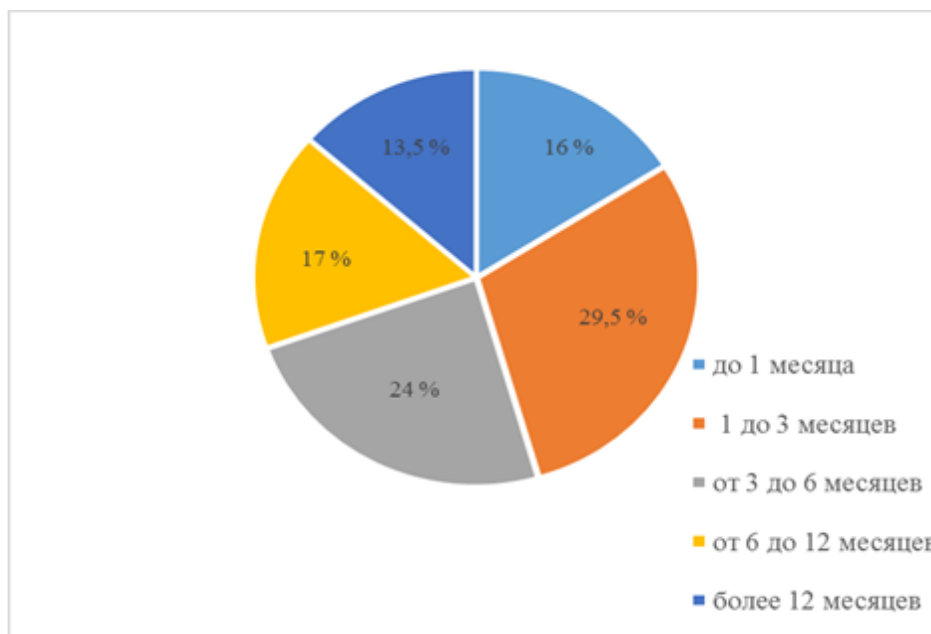


Рис. 2.1. Длительность клинических проявлений НМКРЛ до госпитализации в клинику.

Как видим, раннее поступление пациентов в стационар происходило лишь в единичных случаях (16%). Каждый восьмой из анализируемых больных предъявлял жалобы, связанные с раком легкого, в течение более чем 12 месяцев до госпитализации в клинику.

21 пациент (5%) оперирован ранее по поводу первичного рака легкого. Трех из них произведены эксплоративные торакотомии в других учреждениях, остальным выполнены резекции легочной ткани. Еще 41 больной (10%) лечились в других стационарах, однако рак легкого у них заподозрен не был, они были выписаны без соответствующих рекомендаций. 17 пациентам (4%) было отказано в оперативном лечении в других стационарах по причине местной распространенности опухолевого роста.

Опухоль локализовалась в правом легком у 232 пациентов (55,8%), в левом – у 142 больных (34,1%).

На диаграмме, представленной на рис. 2.2, приведено распределение больных согласно гистологическому варианту рака легкого.

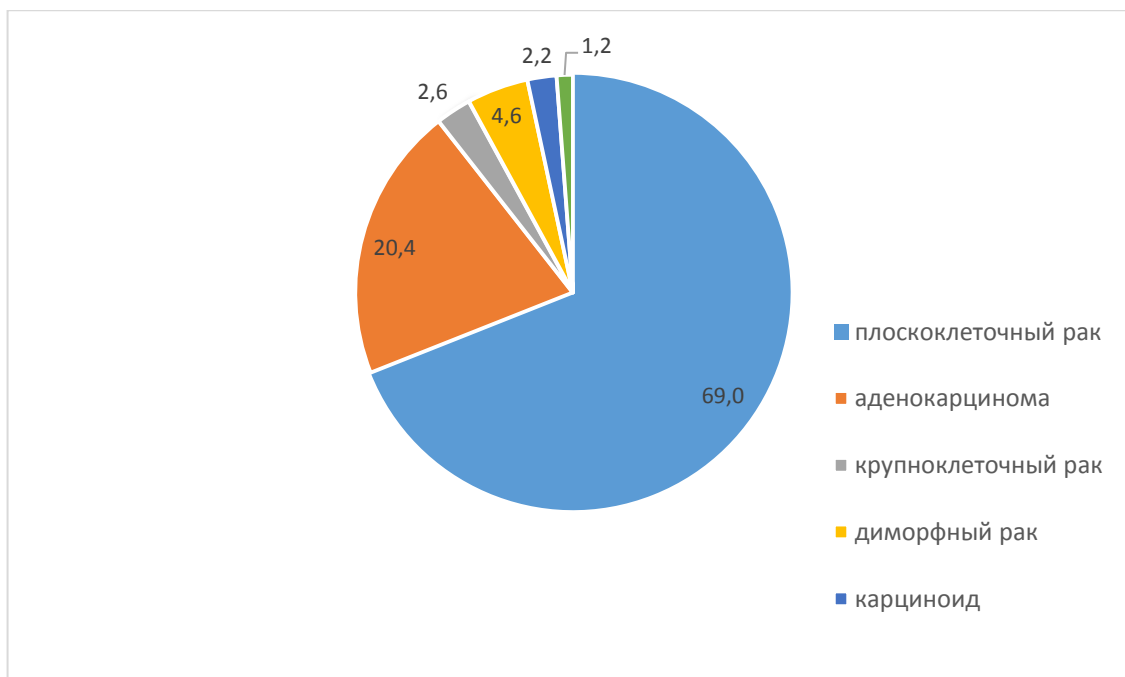


Рис. 2.2. Распределение больных согласно гистологическому варианту рака легкого, в % к общему числу пациентов, включенных в исследование.

Сопутствующие заболевания отмечены у 79,8% больных, причем чаще всего это были хронические заболевания органов дыхания и сердечно-сосудистая патология.

На диаграмме (рис. 2.3) представлено состояние исследуемых пациентов при поступлении в клинику.



Рис. 2.3. Состояние пациентов при поступлении в клинику.

Выраженность одышки оценивали по 5-бальной шкале MRC (Medical Research Council): 0 баллов – отсутствие одышки; 1 балл – одышка при значительной физической нагрузке; 2 балла – одышка при умеренной физической нагрузке; 3 балла – одышка при минимальной физической нагрузке; 4 балла – одышка в покое. Наиболее типичной в наших наблюдениях была одышка при умеренной физической нагрузке — 46,5%. У 46 пациентов наблюдалась одышка в покое.

Классификация больных по стадиям рака легкого осуществлялась согласно Международной системе стадирования рака легкого 7 редакции (2009).

На диаграмме (рис. 2.4) представлено распределение больных по стадиям рака легкого.

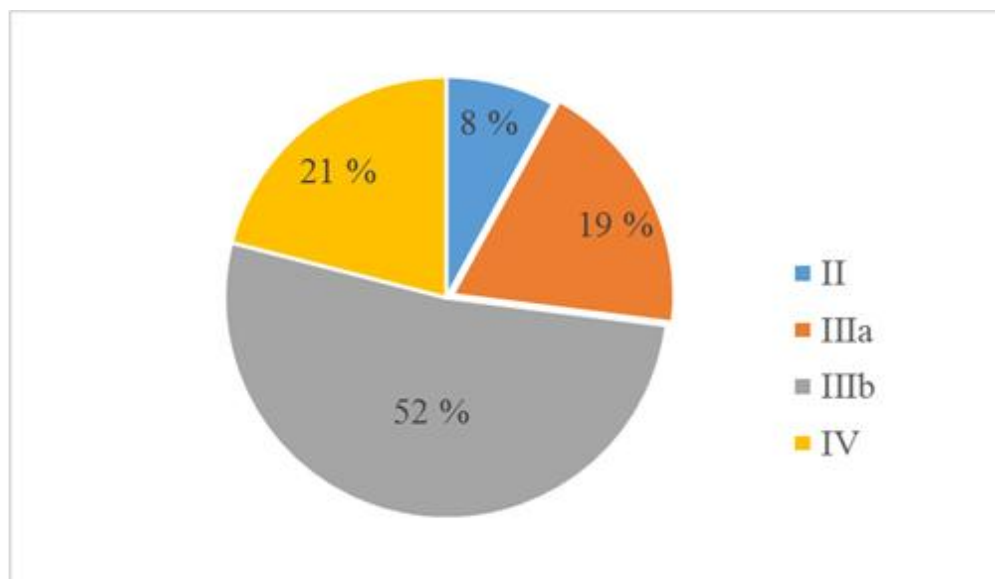


Рис. 2.4. Распределение больных по стадиям рака.

Подробная характеристика больных, включенных в исследование, представлена в соответствующих разделах гл. 4–7. Схема исследования по клинической части работы показана на рис. 2.5.



Рис. 2.5. Схема анализа лечения пациентов с НМКР.

2.2. Методы обследования больных

У всех больных при поступлении в клинику и в динамике в процессе лечения выполнялись общеклинические исследования.

Рентгенологическое исследование включало в себя рентгеноскопию, рентгенографию органов грудной клетки в двух проекциях, компьютерную томографию грудной клетки. При центральном раке легкого во время компьютерной томографии производилось контрастирование сосудов.

Видеобронхоскопия с помощью приборов “Olympus” и/или “Pentax”, в зависимости от поставленных задач, произведена всем пациентам. Биопсия ткани опухоли выполнялась при визуализации опухолевого роста в центральных бронхах с помощью инструментария как механического захвата, так и захват-коагуляции с подключением блока электрохирургии. При пери-

ферической локализации опухолевого узла производилась эндоскопическая чрезбронхиальная биопсия под RTV-контролем.

Поиск отдаленных метастазов осуществлялся с помощью ультразвукового исследования органов брюшной полости. Для уточнения характера выявленных интраабдоминальных изменений, а с 2012 г. – во всех наблюдениях, проводилась компьютерная томография органов брюшной полости в стандартном и ангиорежиме. Компьютерная томография, магнитно-резонансная томография головного мозга и радионуклидное исследование скелета применялись в основном при наличии клинических проявлений возможного метастатического процесса.

Функция внешнего дыхания с целью уточнения функциональной operability оценивалась у всех пациентов. Всем пациентам производилась эхокардиография с определением показателей гемодинамики.

2.3. Методы лечения больных

Материально-техническое обеспечение бронхоскопических операций:

1. Оборудование эндоскопическое с принадлежностями “Olympus Medical Systems Corp.” Регистрационный ФС № 2006/1737.
2. Бронховидеоскоп BF-160 “Olympus Medical Systems Corp.” Регистрационный ФС № 2006/1765.
3. Бронховидеоскоп BF-180 “Olympus Medical Systems Corp.” Регистрационный ФС № 2013/1375.
4. Бронховидеоскоп EB-1970AK автофлуоресцентный с видеоэндоскопической системой SAFE 3000 “PENTAX”.
5. EU-ME1 Центр эндоскопический ультразвуковой универсальный “Olympus Medical Systems Corp.” Регистрационный ФС № 2015/1378.
6. UM-DP12-25R минидатчик ультразвуковой “Olympus Medical Systems Corp.” Регистрационный ФС № 2015/1211.

7. Блок электрохирургии UES-40 фирмы “Olympus Medical Systems Corp.” Регистрационный ФС № 2013/1375.

8. Аппарат электрохирургический высокочастотный медицинский серии ARC 300 “BOWA- electronic GmbH”. Регистрационный ФС № 2004/1236.

9. Аппарат лазерный хирургический, с длиной волны 970 нм гипертермического режима воздействия, программируемый. «Лахта-Милон» (ООО «Квалитек»), Россия. (Регистрационное удостоверение № ФС 02262003/2932-06).

10. Аппарат лазерный хирургический, с длиной волны 1060 нм гипертермического режима воздействия, программируемый. «Лахта-Милон» (ООО «Квалитек»), Россия. (Регистрационное удостоверение № ФС 02262003/2932-06).

11. Аппарат лазерный, с длиной волны 662 ± 1 нм фотодинамического режима воздействия, программируемый. «Лахта-Милон» (ООО «Квалитек»), Россия. (Регистрационное удостоверение № ФС 02262003/2932-06).

12. Фотодитазин, концентрат для приготовления раствора для инфузий. ООО «Вета-Гранд». Регистрационный № ЛС-001246.

13. Радахлорин, концентрат для приготовления раствора для инфузий. ООО «Рада-Фарма». Регистрационный № ЛС-001868.

14. Трахеобронхиальные эндопротезы self-expanding NITINOL-Stents немецкой фирмы ENDO-FLEX GmbH (BRT-0-X-X, BRT-2-X-X). Регистрационное удостоверение № ФСЗ 2010/08090.

15. Эндоскоп ригидный (Rigid Bronchoscopes for Adults) немецкой фирмы «Karl Storz Endoscopy» с принадлежностями.

16. Анестезиологический комплекс.

Окончательное решение о возможности применения одного из методов и / или способов эндохирургического лечения принималось после максимально точного знания о характере роста и степени распространения опухолевого процесса.

При компенсированной и субкомпенсированной дыхательной недостаточности, обусловленной проявлениями центральной обструкции, как правило, проводили эндохирургические вмешательства под местной анестезией. Предварительно, накануне и утром перед вмешательством, осуществлялась стандартная подготовка к выполнению эндоскопического исследования и стандартная премедикация. Анестезиологическое пособие стало активно применяться в последние годы (с 2013 г.), когда помимо широко известного Пропофола начали использовать препарат Дексмедетомидин (Дексдор); с этого времени все эндобронхиальные операции производились в условиях управляемой медикаментозной седации.

Эндоскопическую электроэксизию опухолевой ткани выполняли при наличии экзофитного разрастания полиповидной формы. Дистальный конец эндоскопа устанавливали на расстоянии 0,5–1,0 см над краем опухоли. Через рабочий канал эндоскопа проводили диатермическую петлю (тип SD фирмы “Olympus”). Под визуальным контролем петлю выдвигали из катетера, раскрывали над полиповидным разрастанием ткани и охватывали его максимально близко к основанию. Затем петлю слегка затягивали до ощущения легкого сопротивления (без прорезывания ткани). Дальнейшее затягивание диатермической петли производили при включенном педалью блоке высокочастотной электрохирургии “Olympus UES-40” в режиме резания в течение времени, достаточного для коагуляции рассекаемой опухолевой ткани и содержащихся в ней кровеносных сосудов. В некоторых случаях только электроэксизии опухолевой ткани бывало достаточно для восстановления вентиляции дистальнее опухолевого стеноза.

При проведении **лазерной фотодеструкции** дистальный конец эндоскопа располагали на расстоянии 0,5–0,7 см от проксимального края экзофитной части опухоли. Через инструментальный канал эндоскопа проводили кварцевый световод (входит в стандартную комплектацию лазера «Лакта-Милон») диаметром 1,8 мм. Лазерная фотодеструкция осуществлялась бесконтактным способом. Кварцевый световод устанавливали на расстоянии

0,15–0,3 см от края опухоли, размер светового пятна на поверхности опухоли при этом 2,0–3,0 мм в диаметре. Фотодеструкцию осуществляли аппаратом лазерным хирургическим «Лахта-Милон» с длиной волны 970 нм в импульсном режиме (длительность импульса 150–250 мс с интервалом 500–700 мс), мощность излучения составляла 35–60 Вт. Воздействие на опухолевую ткань высокоэнергетического лазерного излучения приводило к быстрому повышению температуры, вскипанию и испарению внутриклеточной жидкости, коагуляции и обугливанию, а в конечном итоге – к разрушению опухолевой ткани.

Импульсный режим лазерного воздействия позволяет провести глубокий «прогрев» опухолевых тканей, который приводит к денатурации белков на уровне капилляров. Импульсный режим существенно уменьшает «задымление» операционного поля и, соответственно, позволяет осуществлять постоянный видеоконтроль. Лазерное воздействие в импульсном режиме обладает гемостатическим эффектом в отношении кровеносных сосудов до 1,0 мм в диаметре, поэтому воздействие на опухоль, кровоснабжающуюся сосудами меньшего диаметра, происходило бескровно.

Луч лазера направлялся на опухолевую ткань параллельно стенке бронха или трахеи во избежание перфорации. Важен визуальный контроль процедуры проведения лазерной фотодеструкции. При достижении фотокоагуляции видно побледнение участка опухоли, а на этапе испарения и карбонизации наблюдается уменьшение объема и обугливание опухолевой ткани. Как результат – частичное или полное восстановление просвета трахеи и / или бронха. Необходимо учитывать, что наряду с визуально контролируемой фотодеструкцией в месте воздействия лазерного луча происходит повреждение ткани и прилежащих участков в радиусе 2,0–3,0 мм вследствие рассеивания энергии.

Ригидная бронхоскопия при проявлениях декомпенсированной дыхательной недостаточности и угрожающих клинических ситуациях остается одним из основных способов оказания неотложной специализированной по-

мощи. К основному преимуществу ригидной бронхоскопии относится возможность проведения высокочастотной вентиляции легких при проведении необходимого комплекса эндохирургических вмешательств.

При ригидной бронхоскопии использовался Rigid Bronchoscopes for Adults немецкой фирмы «Karl Storz Endoscopy», эта модель бронхоскопа снабжена системой для высокочастотной вентиляции, что является чрезвычайно важным в экстренных клинических ситуациях, развившихся при центральных обструкциях. Общее состояние пациента контролировалось анестезиологической бригадой.

Если опухолевая ткань в просвете трахеобронхиального дерева обильно кровоснабжается и особенно если на ее поверхности имеются крупные сосуды (более 2 мм в диаметре), проведение лазерной фотодеструкции, как и электроэксцизии, нежелательно в связи с угрозой кровотечения. В таких клинических ситуациях показано использование аргоноплазменной коагуляции.

Бесконтактную аргоноплазменную электрокоагуляцию в режиме “Argon Flex ArcPlus Offline” (аппарат BOWA ARC 300) проводили при мощности 25–45 Вт и расходе аргона 0,6–1,6 л/мин. Аргоноплазменную коагуляцию особенно часто применяли при опухолях с изъязвленной, легко кровоточащей поверхностью. Одним из дополнительных преимуществ метода являлась коагуляция в бескислородной среде, позволяющая воздействовать на ткань без существенного ее обугливания. Следует, однако, не забывать, что активная подача аргона в просвет трахеобронхиального дерева во время коагуляции может привести к нарушению дыхания из-за вытеснения кислорода в воздушной смеси, а также вследствие слабого наркотического действия аргона.

Особой осторожности требовало удаление опухоли, резко стенозирующей или полностью обтурирующей просвет бронха. Необходимо было постоянно контролировать направление того или иного вида физического воздействия (электроэксцизия, лазерная фотодеструкция, бужирование полу-

сферой тубуса эндоскопа) и его соответствие анатомическому ходу просвета бронха.

Таким образом, эндобронхиальная деструкция опухолевой ткани применялась только при наличии экзофитных образований. Успешная абляция позволяла расширить или даже полностью восстановить просвет трахеи, крупных бронхов, но такое улучшение обычно носило временный характер. Сохранение просвета дыхательной трубки носило принципиально важный характер, поэтому большинством авторов рекомендуется стентирование силиконовыми или металлокаркасными стентами, покрытыми силиконом.

Эндопротезирование трахеи и крупных бронхов в нашем исследовании проводилось непокрытыми или покрытыми стентами “BRT-0-” фирмы “Endo-Flex” (диаметр и длина которых зависели от протяженности поражения и диаметра дыхательной трубки в зоне роста опухоли).

Успех эндопротезирования трахеи и / или бронхов зависел от причины обструкции, установления точной локализации, протяженности, степени стеноза, а также от состояния трахеи и/или бронхов дистальнее стенозированного участка. Стенты фиксированы в специальном доставочном устройстве, позволяющем подвести эндопротез к месту локализации опухоли. Доставочное устройство под контролем бронховидеоскопа “Olympus BF-160 Exera” подводилось к опухоли с целью раскрытия саморасправляющегося эндопротеза на всем протяжении опухолевого стеноза. Подробнее о способе лечения стенозирующих опухолей (патент № 2533979), техники и результатах будет изложено в соответствующей главе диссертации.

Для проведения ФДТ использовали фотосенсибилизаторы Фотодитазин или Радахлорин на основе водорастворимой формы хлорина еб. Эти препараты обладают рядом биологических, физико-химических и энергетических характеристик, выгодно отличаются от ранее использовавшихся фотосенсибилизаторов - гемопорфиринов: мощная полоса поглощения в красной области спектра (662 нм), стремительная фармакодинамика (время накопления в опухоли 2 часа, время полного выведения из организма 24–28 часов), высокий

коэффициент накопления в опухоли по сравнению со здоровой тканью – до 15:1, низкая темновая фототоксичность, высокая световая фотоцитотоксичность, большая терапевтическая широта препарата, низкая аллергенность. Кроме того, длина волны лазерного излучения, соответствующая полосе поглощения спектра хлорина еб, отличается относительно высокой проникающей способностью в ткани.

Введение фотосенсибилизатора осуществляли в дозе в среднем 1 мг на кг массы тела больного внутривенно капельно в течение 30 минут согласно инструкции. С целью профилактики развития нежелательных побочных реакций, связанных с сенсибилизацией кожи к солнечному свету, было показано соблюдение пациентом светового режима, т. е. рекомендовалось избегать попадания прямого солнечного света на открытые участки кожи и глаз в течение 24 часов после введения препарата.

Сеанс эндоскопического низкоинтенсивного лазерного облучения опухоли проводили через два-три часа после начала инфузии сенсибилизатора, что необходимо для максимального накопления препарата в опухоли и достижения наибольшей флуоресцентной контрастности «опухоль – нормальная слизистая оболочка бронха».

Бронховидеоскоп вводили в трахеобронхиальное дерево до достижения проксимальной части опухоли. Через рабочий канал бронхоскопа проводили кварцевое волокно с диффузором цилиндрического типа длиной 1,0 см (входит в стандартную комплектацию лазера «Лахта-Милон»), соединенное с источником лазерного излучения.

Лазерное облучение осуществляли с помощью полупроводникового лазерного аппарата «Лахта-Милон», генерирующего излучение длиной волны 662 ± 1 нм мощностью излучения до 2 Вт. Одним из многих преимуществ лазерных аппаратов «Лахта-Милон» является возможность генерировать излучение, в том числе, и в импульсном режиме. Лазерные аппараты этой фирмы также имеют программу, которая позволяет врачу выбирать длительность импульса и его частоту (мс) в зависимости от планируемой дозы облучения.

Плотность мощности лазерного излучения составляла 260–380 мВт/см². Время, затраченное на выполнение процедуры, рассчитывали в зависимости от протяженности поражения при расчетных показателях плотности энергии 60–150 Дж/см².

Важным преимуществом ФДТ препаратами хлоринового ряда является максимальное сохранение каркаса органа, пораженного опухолевой тканью. ФДТ, в отличие от методик эндобронхиальной деструкции опухоли, практически исключает развитие такого грозного осложнения, как перфорация органа.

Следует отметить, что успех эндоскопического лечения вовсе не обеспечивает положительный результат в отношении всех очагов опухолевого роста, традиционное применение противоопухолевой химиотерапии сохраняет свою актуальность. Через 1–3 суток после ФДТ начинали курс полихимиотерапии по известным стандартным схемам, что подробнее описано в соответствующих разделах диссертации.

Контрольные видеобронхоскопии выполнялись через три недели после сеанса ФДТ. Уменьшение размеров экзофитной части опухоли, освобождение от опухолевой ткани крупных бронхов, улучшение вентиляции легочной паренхимы свидетельствовало об успехе лечения. Наряду с эндоскопическим исследованием выполнялось полноценное лучевое и функциональное исследование больного с целью определения возможности и целесообразности продолжения лечения по той же схеме. Подробнее о схемах и способах ФДТ, применяемых нами, будет изложено в последующих главах работы.

С целью контроля эффективности фотодинамической терапии рака легкого использовали возможности процессора SAFE-3000 фирмы “Pentax”. В этой части работы отметим особенности SAFE-3000. В приборе в качестве источника света используется лазер, генерирующий свет длиной волны 408 нм (синий свет), который, вместе с автофлуоресцентным видеопроцессором, обеспечивает детальные видеоизображения цифрового качества для структур, расположенных глубже видимых поверхностей слизистой. Флуорес-

центные вещества в подслизистом слое излучают автофлуоресцентные лучи при попадании на них возбуждающего синего света. Технология M.I.X. (Multiple Image Xposition – несколько изображений на экране) и функция «двойной режим» обеспечивают дополнительные уникальные возможности отображения картинки на мониторе. Синий возбуждающий свет лазера проходит через световод видеоэндоскопа. Специальный фильтр, находящийся перед цветной ПЗС-матрицей, урезает возбуждающий свет, позволяя захватить только автофлуоресценцию. Это дает возможность получать картинки, на которых видна разница в уровне автофлуоресценции между нормальными здоровыми и участками с патологией. Кроме того, высокочастотный затвор обеспечивает высокую четкость изображения и предупреждает расплывчатость при замедленном воспроизведении. Эти характеристики использованы нами в очень важной части контроля фотодинамической реакции во время ФДТ.

Тяжесть состояния неоперабельных больных с периферическими опухолями легких часто обусловлена уменьшением объема дыхательной поверхности паренхимы, нарастающими явлениями гипоксии и интоксикации. Результаты химиолучевой терапии, к сожалению, остаются неудовлетворительными. Кроме того, если лучевая терапия уже проводилась, и не привела к ожидаемому результату, резервов для локального лечения не остается. В этих клинических наблюдениях встает вопрос о необходимости уменьшения опухолевой массы, ликвидации явлений дыхательной недостаточности и пневмонии, получения возможности проведения противоопухолевого лечения, предотвращающего или замедляющего возникновение рецидива. Проводили ФДТ путем канюляции пораженного сегментарного бронха светопроводящим инструментом (патент № 134055) так, чтобы его рабочая часть (дистальная) локализовалась в области опухоли. Для увеличения площади фотодинамического эффекта канюлировались и другие сегментарные бронхи, прилежащие к объемному образованию, – 1–2 бронха. Дополнительно до начала фотодинамической терапии проводили тщательный анализ мультиспи-

ральных компьютерных томограмм, определяя субсегментарную локализацию опухоли. Подробнее о методе и способе лечения периферических неоперабельных опухолей легких изложено ниже в соответствующей главе.

Актуальным остается вопрос увеличения числа пациентов, которые могут быть оперированы радикально. Эффективность ФДТ в предоперационном периоде у исходно неоперабельных больных центральным раком легких описана в небольшом количестве наблюдений лишь в трех исследованиях японскими и американскими торакальными хирургами. Однако достоверность полученных результатов вызывает сомнения. Методика и принципы проведения неоадьювантной ФДТ и интраоперационной ФДТ представлены в соответствующей главе этого исследования.

В процессе проведения исследования нами предложено несколько новых способов, устройств, а также технических решений в области эндобронхиального лечения НМКРЛ. Особенности этих предложений раскрыты в соответствующих главах диссертации. Это 1) Способ фотодинамической терапии и контроля ее эффективности (патент № 2576823 от 10.02.2016 г.); 2) Способ лечения стенозирующих опухолей трахеи и бронхов (патент № 2533979 от 25.09.2014 г.); 3) Способ абляции образований, стенозирующих просвет полых органов (патент № 2531974 от 02.09.2014 г.); 4) Устройство для облучения бронхов при фотодинамической терапии (патент № 134055 от 10.10.2013 г.); 5) Новая медицинская технология «Комбинированное лечение центрального рака легкого» (ФС № 2011/271 от 12.09.2011 г.). (см. приложение).

Изложенные методы и способы, несомненно, подразумевают междисциплинарный подход, в том числе участие анестезиологов, онкологов, торакальных хирургов, химиотерапевтов и врачей-пульмонологов.

2.4. Методы статистического анализа результатов исследования

Полученные в процессе выполнения работы как клинические результаты, так и результаты экспериментальной части обрабатывались с использованием программной системы STATISTICA for Windows (версия 10).

В исследовании преобладали задачи сравнения категориальных (качественных) показателей. Их анализ выполнялся с помощью непараметрических методов χ^2 , χ^2 с поправкой Йетса (для малых групп), критерия Фишера [374].

Анализ количественных параметров в экспериментальной части работы, когда сравнивались разные группы животных, а также сравнения количественных показателей в других разделах работы осуществлялось с использованием непараметрических критериев Манна-Уитни (Mann-Whitney) и Вальда (Wald).

При сравнении плотности клеток и индекса Ki-67 в опухоли и фонеовом препарате (здоровая конечность) использовали критерии Знаков и Вилкоксона (F. Wilcoxon).

Анализ выживаемости пациентов по результатам химиотерапевтического лечения с ФДТ и без ФДТ, а также при сравнении аргонлазерной абляции и лазерной фотодеструкции проводился нами на основе подходов к оценке функции выживания, называемой множительной оценкой, впервые предложенной Капланом и Мейером [233]. Мы имели цензурированные наблюдения, т. е. интересующая нас зависимая переменная представляла момент наступления анализируемого события, а длительность исследования была ограничена по времени. Наши задачи соответствовали **правому** многократному цензурированию I типа. Так как было известно, в какой момент слежение за пациентом было начато и что оно закончится в момент времени, расположенный справа от точки начала эксперимента. При этом про пациентов, прошедших определенный курс лечения в различных объемах (или разной продолжительности), было известно, что они дожили до соответствующего момента цензурирования, и у нас не было задачи иметь заранее определенное число умерших или рецидивирующих больных. Для анализа данных,

содержащих цензурированные наблюдения, разработаны специальные методы, основной из которых – метод Каплана – Мейера. Его преимущество (по сравнению, например, с методом таблиц жизни) состоит в том, что оценки не зависят от разбиения времени наблюдения на интервалы, т. е. от группировки. В модуле «Анализ выживаемости» системы Statistica for Windows имеется пять различных (в основном непараметрических) критериев для цензурированных данных: обобщенный Э. Геханом (Gehan) критерий Вилкоксона, F-критерий Кокса, логарифмический ранговый критерий, а также обобщенный Пето (R. и J. Peto) критерий Вилкоксона. Большинство этих критериев приводят соответствующие z-значения (значения стандартного нормального распределения); эти z-значения могут быть использованы для статистической проверки любых различий между группами. Для сравнения нескольких групп использовался многовыборочный критерий, который представляет собой развитие критерия Вилкоксона, обобщенного Геханом, критерия Вилкоксона, обобщенного Пето и логарифмически рангового критерия. Сначала каждому времени жизни приписывается его вклад в соответствии с процедурой Ментела (N. Mantel); далее на основе этих вкладов (по группам) вычисляется значение статистики хи-квадрат [263]. Если выделены только две группы, то критерий эквивалентен критерию Вилкоксона, обобщенному Геханом [46; 369].

Для визуализации структуры исходных данных и полученных результатов их анализа мы использовали графические возможности системы Statistica for Windows, включая построение кривых выживаемости по методу Каплана – Мейера, и модуль построения диаграмм системы Microsoft Office.

95%-ный доверительный интервал для полной и частичной ремиссии пациентов рассчитывался посредством углового преобразования Фишера.

Критерием статистической достоверности получаемых выводов мы считали общепринятую в медицине величину $P < 0,05$. Устойчивый вывод о наличии или отсутствии достоверных различий мы формулировали тогда, когда получались идентичные по сути результаты по всему комплексу применявшихся критериев.

Глава 3. Экспериментальное исследование и теоретическое сравнение эффективности постоянного и импульсного режимов облучения при проведении фотодинамической терапии

Для сравнения импульсно-периодического и постоянного режимов воздействия лазерного излучения в процессе проведения фотодинамической терапии мы проводили эксперимент на лабораторных крысах. Эксперименты по изучению фотодинамического эффекта проводились на базе «Центра лазерной медицины» ПСПбГМУ. При этом мы руководствовались приказом МЗ СССР № 755 от 12 августа 1977 г. «О мерах по дальнейшему совершенствованию организационных форм работы с использованием экспериментальных животных».

Исследование выполнялись на модели опухоли саркомы Плисса. Материал саркомы Плисса брали у крыс-доноров на 14-е сутки и перевивали ее крысам-реципиентам под кожу бедра. При достижении опухолью объема 1,0 см³ проводилась фотодинамическая терапия. Радахлорин вводили внутрибрюшинно из расчета 5,0 мг/кг массы животного за 2 часа до сеанса. Перед процедурой облучения животных наркотизировали 2,5%-ным раствором тиопентала натрия в дозе 0,1 мл/100 г общей массы. В зоне облучения шерстяной покров над опухолью депилировали. Световую дозу облучения подвели перпендикулярно опухоли с помощью кварцевых волоконных световодов типа «Линза».

В качестве экспериментальных животных были использованы три группы лабораторных крыс (по шесть крыс в каждой группе) с перевиваемой опухолью. У трех крыс в каждой группе опухоль прививалась билатерально, еще у трех – только справа. По разработанной методике всем крысам внутрибрюшинно вводился фотосенсибилизатор Радахлорин, после чего, через трое суток, когда диаметр опухоли достигал в среднем 10±2 мм (рис. 3.1), производилось лазерное облучение опухоли в постоянном режиме (в первой груп-

пе крыс) и в импульсно-периодическом режиме (во второй группе) с одинаковой плотностью мощности.

Группа 1: постоянный режим облучения опухоли диаметром 10 ± 2 мм, мощность 600 мВт, площадь светового пятна 10 мм, длительность облучения 4 минуты (рис. 3.2, 3.3).

Группа 2: импульсно-периодический режим облучения опухоли диаметром 10 ± 2 мм, мощность 600 мВт, площадь светового пятна 10 мм, длительность импульса 500 мс, скважность 500 мс, длительность облучения 8 минут.

6 крысам с перевитой опухолью сеанс ФДТ не проводился, эти животные составили контрольную группу (*группа 3*).



Рис. 3.1. Крыса с привитой билатеральной опухолью, диаметр каждой опухоли 10 мм.



Рис. 3.2. Перед началом ФДТ.



Рис. 3.3. Во время проведения ФДТ.

Первый анализ результатов фотодинамической терапии имел место через трое суток после облучения. По три крысы в каждой группе выводились из эксперимента, производилось иссечение зоны опухоли, материал направлялся для патоморфологического исследования. Результаты оценивались макроскопически: размеры опухоли, признаки некротизации, инфильтрации окружающих тканей (рис. 3.4) – и микроскопически: гистологически (в лаборатории патоморфологии НИИ пульмонологии ПСПбГМУ) и иммуногистохимически (в лаборатории иммуногистохимии Федерального центра радиологии и хирургических технологий). Наблюдение за оставшимися крысами продолжалось с целью оценки динамики роста опухоли в зависимости от режима проведения ФДТ.



Рис. 3.4. Измерение размеров опухоли через 3 суток после ФДТ.

Все крысы процедуру ФДТ перенесли удовлетворительно. Осложнений во время процедуры не отмечено. Через трое суток все животные чувствовали себя хорошо, поведение было активным, характер питания не изменился.

Размер опухоли через трое суток после ФДТ был следующим:

- исходный размер: 9–11 мм (средний 10 мм);
- импульсно-периодический режим излучения: 0–15 мм (средний - 8 мм);
- постоянный режим излучения: 10–15 мм (средний - 11 мм);
- без ФДТ: 22–28 мм (средний 24 мм).

Итак, после однократного сеанса ФДТ происходила стабилизация размера опухоли. У крыс, которым ФДТ не проводилась, продолжался бурный рост опухоли, и уже через 5–7 суток после прививания он приобретал неконтрольный характер. В группе крыс, которым ФДТ проводилась в импульсно-периодическом режиме, средний размер опухоли через трое суток после ФДТ был даже меньше исходного, причем у двух крыс макроскопически и пальпаторно опухоль вообще определить не удалось (рис. 3.5). В группе крыс, перенесших ФДТ в постоянном режиме, таких результатов не было, в лучшем случае наблюдалось отсутствие роста.



Рис. 3.5. Отсутствие макроскопических признаков опухоли через 3 суток после ФДТ, проведенной в импульсно-периодическом режиме.

Через 4–7 суток после ФДТ опухоли у всех крыс, независимо от характера облучения, характеризовались продолженным ростом. Смерть крыс наступала через 8–16 суток после ФДТ независимо от режима облучения. Крысы, которым ФДТ не проводилась, погибали, в среднем, на 2–4 суток раньше, чем крысы, которым проводилась ФДТ.

Результаты гистологического исследования препаратов опухолей крыс:

– при импульсно-периодическом режиме облучения – опухоль с выраженным клеточным полиморфизмом, большим количеством митозов и полями некроза, сосуды с утолщенной стенкой и «сладжами»;

– при постоянном режиме облучения – опухоль с выраженным клеточным полиморфизмом, очаги кровоизлияний, участки некроза.

Иммуногистохимическое исследование опухолей крыс проводилось по следующим параметрам.

Определялась средняя плотность клеток в опухоли и фоновом препарате (здоровая конечность), плотность позитивных и негативных Ki-67-клеток, индекс Ki-67. Пролиферативная активность клеток определялась по пролиферативному показателю Ki-67 по формуле:

$$I_{\text{Ki-67}}\% = \frac{X (\text{количество ядер иммунопозитивных к Ki-67})}{X_1 (\text{общее количество ядер})} \cdot 100,$$

где X – количество ядер в поле зрения микроскопа.

Подсчет производился не менее чем в 10 полях зрения. В каждом отдельном исследуемом участке опухоли и фоновой конечности (фон) изучалось не менее 10 случайно выбранных полей зрения, таким образом, чтобы в каждом случае всего было исследовано не менее 1мм^2 площади гистологического среза. Мы приводим для плотности клеток и индекса Ki-67 средние значения и стандартное отклонение ($M \pm s. d.$).

Плотность клеток при сравнении в группах в целом опухоль / фон была достоверно выше в опухоли и составила $11\ 614 \pm 1200$ клеток на 1мм^2 против $10\ 113 \pm 960$ клеток на 1мм^2 в фоне ($p < 0,01$). Индекс Ki-67 составил 83,1 и 83,2% соответственно, различие статистически недостоверно ($p > 0,05$).

Группа контроля (без проведения ФДТ, естественное течение опухолевого роста). Плотность клеток в группе контроля (без ФДТ) составила $8\ 673,4 \pm 840$ клеток на 1мм^2 в фоне и $11\ 250,8 \pm 1030$ клеток на 1мм^2 в опухоли ($p < 0,01$). Индекс Ki-67 составил $89,7 \pm 0,9$ и $89,8 \pm 0,8$ соответственно, разница статистически недостоверна. Количество позитивных Ki-67 клеток на единицу площади коррелировало с показателями клеточной плотности.

Группа крыс с проведением ФДТ в импульсно-периодическом режиме. Плотность клеток на 1мм^2 площади опухоли составило $10\ 222,7 \pm 845$ в фоне и $10\ 807,6 \pm 990$ в опухоли соответственно, различие достоверно ($p < 0,05$). Индекс Ki-67 составил $83,0 \pm 0,6$ и $84,3 \pm 0,7\%$ соответственно, разница статистически недостоверна ($p = 0,565$). Количество позитивных Ki-67 клеток на единицу площади коррелировало с показателями клеточной плотности, $r = 0,82$.

При сравнении группы с импульсно-периодическим режимом проведения ФДТ и группы контроля (без ФДТ) плотность клеток оказалась достоверно ниже в группе импульсного воздействия ($10\ 807,6 \pm 990$ против $11\ 250,8 \pm 1030$, $p < 0,05$).

Группа крыс с проведением ФДТ в постоянном режиме. Плотность клеток на 1мм^2 площади опухоли составило $11\ 877,9 \pm 1067$, что выше, чем количество клеток в фоновом препарате – $10\ 455,8 \pm 987$ ($p = 0,09$). Плотность клеток была достоверно выше, чем в группе контроля, – $11\ 877,9 \pm 1067$ против $11\ 250,8 \pm 1030$, соответственно ($P < 0,05$). Индекс Ki-67 в опухолевой ткани составил $89,7 \pm 0,9$.

Максимальное снижение клеточной плотности зафиксировано у крыс, подвергшихся импульсно-периодическому облучению при ФДТ: $10\ 807,6 \pm 990$ против $11\ 877,9 \pm 1067$ в группе с постоянным режимом облучения при ФДТ и

11250,8±1030 в группе контроля (без ФДТ), что наглядно показано на рис. 3.6.

Наиболее низкая пролиферативная активность была отмечена в опухолевой ткани, подвергшейся импульсно-периодическому воздействию ФДТ, по сравнению с постоянным режимом облучения и с контролем (индекс Ki-67 составил 84,3±0,7 при импульсном облучении против 89,7±0,9 при постоянном облучении и 89,8±0,8 в группе контроля) (рис. 3.7).

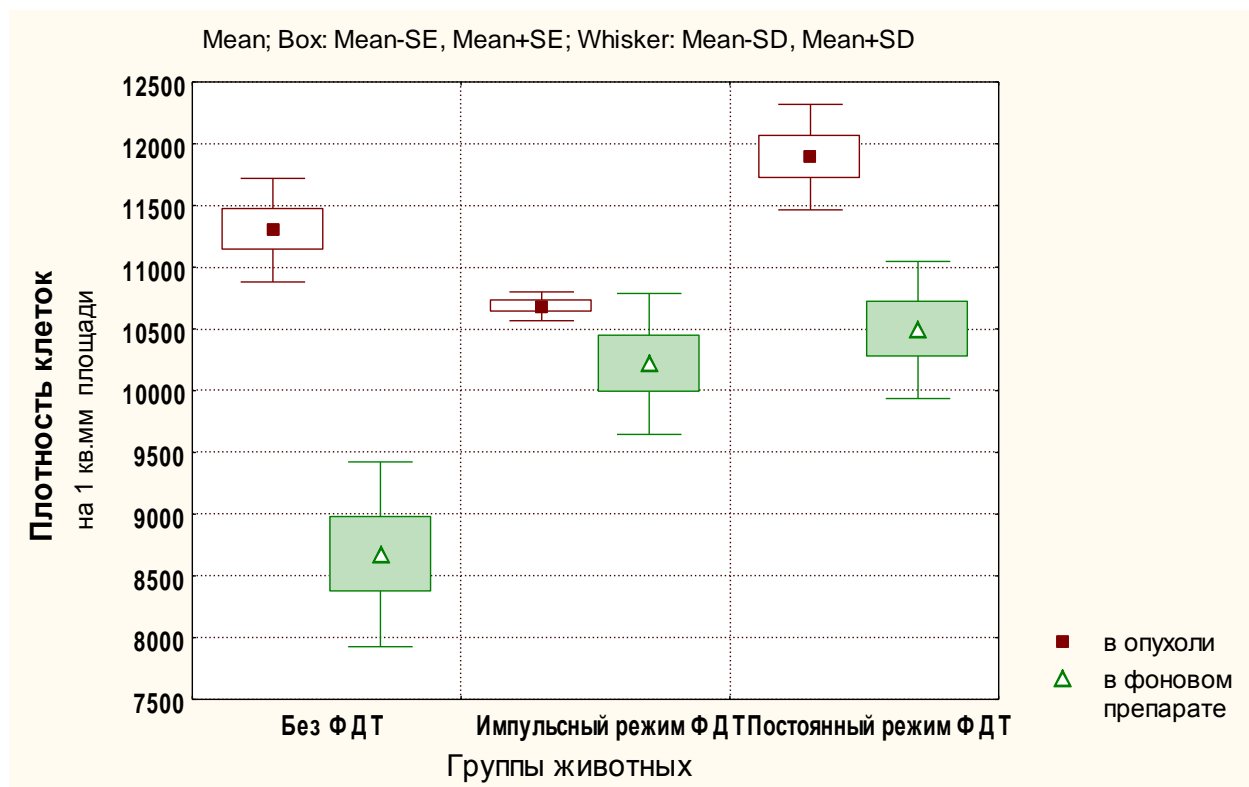
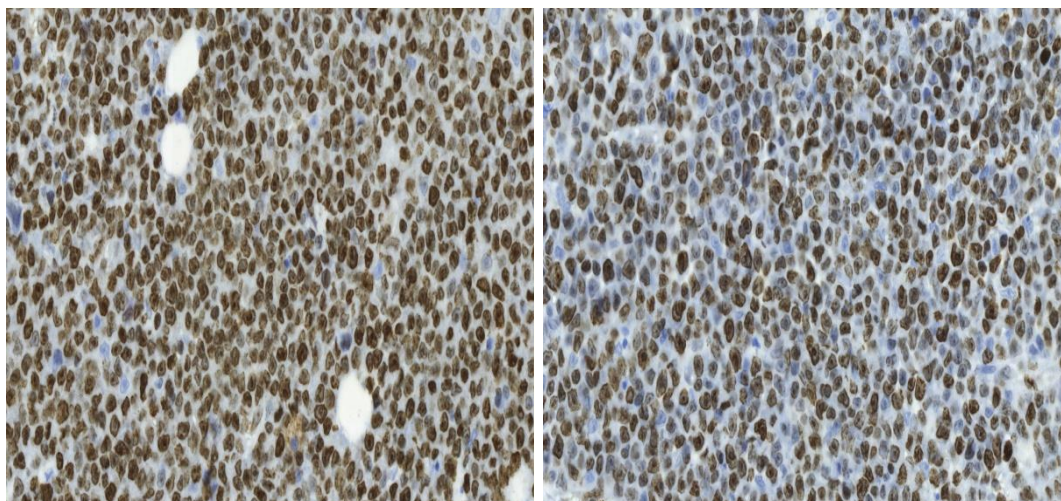


Рис. 3.6. Характеристики клеточной плотности в группах экспериментальных животных.



Постоянный режим ФДТ

Импульсный режим ФДТ

Рис. 3.7. Экспрессия Ki-67.

Ki-67 – антиген, который экспрессируется на всех стадиях клеточного цикла и используется в качестве маркера клеточной пролиферации. Индекс пролиферации Ki-67 коррелирует с гистологической градацией опухоли. Экспрессия Ki-67 – независимый прогностический фактор исхода заболевания.

Так, в исследовании группы А. Хооса (Hoos) 3-летняя выживаемость больных с низкой пролиферативной активностью опухоли составила 58%, с высокой – только 18% [229]. Согласно данным Р. А. Кешта индекс Ki-67 – показатель неблагоприятного прогноза сарком мягких тканей миогенного происхождения [57]. В этом исследовании медиана выживаемости без отдаленных метастазов у больных рабдомиосаркомой, имеющей низкую пролиферативную активность, составила 53 месяца, имеющей высокую – только 6 месяцев. Следует отметить, что стандартных критериев разделения сарком на опухоли с высокой и низкой пролиферативной активностью до сих пор нет: одни исследователи принимают за точку отсчета наличие 10% Ki-67-положительных (Ki-67+) клеток, другие – 20%, третьи – 30%.

Изучение Ki-67(маркера пролиферации), экспрессирующегося во всех клетках, вышедших из G₀-фазы, представляется актуальным и позволяет определить именно «скрытый» пролиферативный потенциал данной опухоли.

На основании проведенной экспериментальной работы можно заключить следующее.

1. ФДТ характеризуется противоопухолевым эффектом в отношении саркомы Плисса у крыс. Рост опухоли существенно приостанавливается и при импульсном и при постоянном облучении, однако эффект этот носит временный характер.

2. Проведение ФДТ в импульсно-периодическом режиме позволяет достичь большего замедления роста опухоли и характеризуется большим противоопухолевым эффектом, чем ФДТ в постоянном режиме, несмотря на одинаковую плотность энергии.

В результате проведенной экспериментальной работы было принято решение в клинической практике при проведении ФДТ применять импульсно-периодический режим облучения.

Теоретическое обоснование преимуществ импульсно-периодического режима проведения ФДТ. В литературе упоминается, что применение лазерного излучения в импульсно-периодическом режиме *in vitro* позволяет достичь гибель опухолевых клеток путем апоптоза [203; 246; 291; 298]. Мы попробовали оценить разницу постоянного и импульсно-периодического режимов облучения в аспекте биологических эффектов *in vitro*. Эта часть исследования проводилась совместно с сотрудниками Санкт-Петербургского национального исследовательского академического университета РАН, руководитель группы – член-корреспондент РАН профессор М. В. Дубина.

Создана теоретическая макроскопическая модель ФДТ (адаптирована из [273]). Применены различные системы для оценки концентрации синглетного кислорода [126; 187; 203; 371]. Эта модель хороша для количественного описания влияния на генерацию синглетного кислорода в процессе ФДТ:

$$\frac{d[S_0]}{dt} + \left(\xi \sigma \frac{I([S_0] + \delta)[^3O_2]}{[^3O_2] + \beta} \right) [S_0] = 0; \quad (203)$$

$$\frac{d[{}^3O_2]}{dt} + \left(\xi \frac{I[S_0]}{[{}^3O_2] + \beta} \right) [{}^3O_2] - g \left(1 - \frac{[{}^3O_2]}{[{}^3O_2](t=0)} \right) = 0; \quad (370)$$

$$\frac{d[{}^1O_2]}{dt} - \left(\xi \frac{I[S_0]}{[{}^3O_2] + \beta} \right) [{}^3O_2] = 0; \quad (187)$$

$$[{}^1O_2]_{cumulative} = \int_0^t \left(\xi \frac{I[S_0]}{[{}^3O_2] + \beta} \right) [{}^3O_2] dt, \quad (126)$$

где $[S_0]$ – концентрация ФС, $[{}^3O_2]$ и $[{}^1O_2]$ – концентрация триплетного и синглетного кислорода, I – интенсивность лазерного воздействия, g – максимальное поступление кислорода, δ – минимальная концентрация ФС.

Симуляция процесса ФДТ осуществлена применением фотохимических следующих параметров фотосенсибилизатора Фотофрина при 630 нм:

Символ	Уровень	Источник
$\xi(\text{cm}^2 \text{mW}^{-1} \text{s}^{-1})$	$3,7 \times 10^{-3}$	[222]
$\beta(\mu\text{M})$	11,9	[222]
$\sigma(\mu\text{M}^{-1})$	$7,6 \times 10^{-5}$	[222]
$g(\mu\text{M/s})$	0,7	[273]
$[{}^3O_2](\mu\text{M})$	100	[273]
$[S_0](\mu\text{M})$	7	[273]

Для импульсно-периодического режима облучения приняты следующие параметры: интенсивность лазерного излучения – 20 мВт/см^2 , длительность импульса – 200 мс, интервал между импульсами – 500 мс. Эти параметры позволяют поддерживать достаточный уровень триплетного кислорода.

Из рис. 3.8 и 3.9 видно, что общая концентрация синглетного кислорода при импульсно-периодической модели облучения выше, чем при постоянной. Более того, эффективность генерации синглетного кислорода также выше при импульсно-периодической модели.

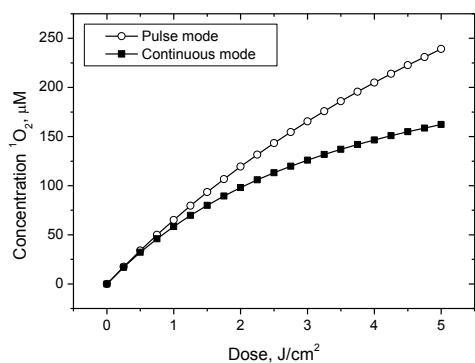


Рис. 3.8. Зависимость концентрации синглетного кислорода от дозы излучения для импульсно-периодической и постоянной модели облучения.

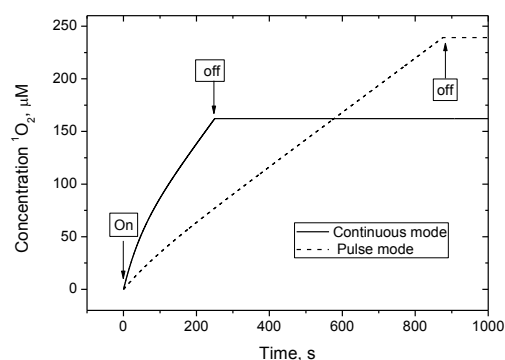


Рис. 3.9. Зависимость концентрации синглетного кислорода от длительности импульсно-периодической и постоянной модели облучения.

Эксперимент ФДТ *in vitro*. В экспериментальном исследовании применялись клетки опухоли K562 (Банк клеточных культур, Институт цитологии РАН, Санкт-Петербург), фотосенсибилизатор (ФС) Радахлорин (Рада-Фарма, Москва), полупроводниковый лазер «Лахта-Милон» (Милон лазер, Санкт-Петербург). $1 \cdot 10^6$ клеток опухоли K562 инкубированы в течение 12 часов с ФС в концентрации 5 мкг/мл. Затем клетки были отмыты и облучались в импульсно-периодическом и постоянном режимах. Для импульсно-периодического облучения применены приведенные выше параметры. Оценка клеток проводилась перед облучением, через 2 и 24 часа после облучения с использованием EPICSXL проточного цитометра (Becton Coulter, United States) и стандартных протоколов. Необлученные клетки сохранялись в качестве контроля.

Из рис. 3.10 и 3.11 следует, что фракция некротических клеток при постоянном облучении выше, чем при импульсно-периодическом облучении. Наоборот, при импульсно-периодическом облучении имеется преимущество

апоптоза, кроме дозы облучения 5 Дж/см^2 . Общее число погибших клеток практически одинаково при обеих моделях. Мы можем признать примененные дозы облучения как пенетрирующие при разных глубинах опухолевой ткани. В таком случае можно заключить, что импульсно-периодическое облучение позволяет достичь такой же степени гибели опухолевых клеток, но путем более предпочтительного биологического эффекта – апоптоза.

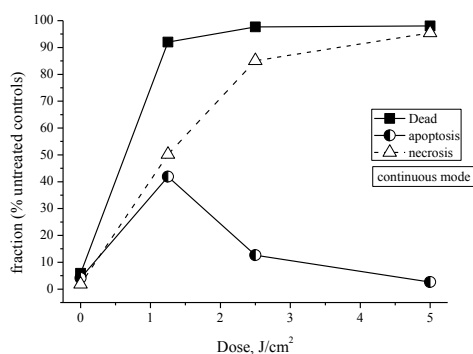


Рис. 3.10. Распределение апоптоза и некроза в зависимости от дозы облучения фракции клеток K562 в общем количестве погибших клеток при постоянном режиме облучения 20 мВт/см^2 при концентрации Радахлорина 5 мкг/мл .

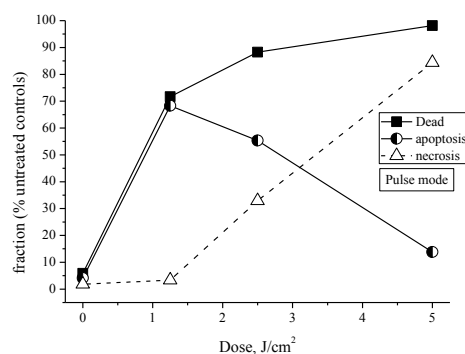


Рис. 3.11. Распределение апоптоза и некроза в зависимости от дозы облучения фракции клеток K562 в общем количестве погибших клеток при импульсно-периодическом режиме облучения 20 мВт/см^2 при концентрации Радахлорина 5 мкг/мл .

Приняв во внимание полученные результаты, можно сделать вывод, что основной биологический эффект ФДТ заключается в скорости генерации синглетного кислорода. Низкая скорость генерации синглетного кислорода стимулирует апоптоз, а высокая – некроз. Другой фактор, обеспечивающий гибель клеток в процессе ФДТ – кумулятивная концентрация синглетного кислорода, что напрямую связано с общими молекулярными повреждениями.

Представленные результаты подтверждают гипотезу о большей эффективности импульсно-периодического облучения в сравнении с постоянным в отношении генерации синглетного кислорода и стимулирования апоптоза.

Глава 4. Эндобронхиальные методы как компонент лечения центрального неоперабельного (нерезектабельного) НМКРЛ

4.1. Эндобронхиальная хирургия рака легкого

Одним из компонентов лечения рака легкого является эндобронхиальная хирургия. Мы провели исследование, в котором участвовало в общей сложности 416 больных НМКРЛ. Было произведено 2514 эндоскопических операций, в среднем, по 6 каждому больному (от 1 до 13). У 404 больных опухоль была центральной, у 12 – периферической.

Показаниями к эндоскопическим операциям при центральных опухолевых поражениях являлись: 1) нерезектабельная опухоль, стенозирующая просвет трахеи, главных или долевых бронхов с сохранением функциональных свойств дистальных структур, включая ацинарный аппарат; 2) нерезектабельная опухоль, вызывающая гиповентиляцию, ателектаз легкого или его части с сопутствующими клиническими проявлениями: дыхательная недостаточность, гипертермия, интоксикация; 3) наличие эндобронхиального компонента опухоли у больных, которым планируются специальные методы лечения (химиотерапия, лучевая терапия, хирургическое вмешательство); 4) центральная стенозирующая опухоль при наличии функциональных противопоказаний к хирургическому лечению.

Абсолютными противопоказаниями к эндобронхиальным хирургическим вмешательствам явились: 1) острая сердечно сосудистая недостаточность; 2) острое нарушение мозгового кровообращения; 3) некорректируемая коагулопатия; 4) декомпенсированная и терминальная моно- и полиорганная недостаточность; 5) отказ пациента.

При выполнении эндобронхиальных вмешательств (операций) использовались методы:

- 1) немедленного типа: эндопротезирование, электрохирургическое, лазерное, аргоноплазменное и аргонолазерное воздействие и их комбинации;
- 2) отсроченного типа: фотодинамическая терапия, брахитерапия.

Виды эндобронхиальных операций, которые были проведены у 404 больных:

- фотодинамическая терапия (ФДТ)* – 395 (97,8%); не проводилась 9 пациентам после стентирования покрытым эндопротезом;
- аргоноплазменная коагуляция (АПК) – 47 (11,9%);
- лазерная фотодеструкция (ФД) – 17 (4,3%);
- аргонолазерная абляция (АЛА) – 46 (11,6%);
- электрохирургия – 19 (4,8%);
- эндопротезирование – 42 (10,4%);
- брахитерапия – 19 (4,6%).

Чаще всего эндобронхиальные операции (ЭБО) производились при III стадии НМКРЛ – 71% (19% при ША и 52% при ШВ), т. е. основной контингент данной группы составили пациенты с местнораспространенным НМКРЛ. При IV стадии НМКРЛ выполнено 21% операции и при ПВ – 8% ($n=35$). Использование того или иного технического метода зависело не от стадии процесса, а в первую очередь от степени дыхательной недостаточности, от необходимости экстренного восстановления просвета дыхательных путей, а также от степени распространенности, локализации и объема поражения дыхательной поверхности.

Чаще всего эндобронхиальные операции выполнялись при плоскоклеточном раке – 287 больных (69%), реже при аденокарциномах – 85 пациентов (21,0%), еще реже при других вариантах НМКРЛ – крупноклеточном, диморфном раке (табл. 4.1).

Таблица 4.1

**Распределение больных по стадиям заболевания и гистологическому варианту
НМКРЛ**

Стадия	Всего		Плоскоклеточный рак		Аденокарцинома		Другие	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
IIВ	35	8,0	20	4,8	11	2,6	4	1,0
IIIА	77	19,0	58	13,9	14	3,5	5	1,2
IIIВ	215	52,0	153	36,8	39	9,3	23	5,5
IV	89	21,0	56	13,5	21	5,0	12	2,9
Всего	416	100	287	69,0	85	20,4	44	10,6

Среди больных, которым проводились эндобронхиальные операции, преобладали опухоли с экзофитным ростом – 78,4%. Реже эндобронхиальные операции выполнялись при смешанной форме роста – 20,2% и при компрессионном стенозе – 1,4% ($n=6$). Такое распределение было характерным как для рака правого, так и левого легкого. Чаще эндобронхиальные операции производились при поражении трахеи и главных бронхов (338 больных – 84%), реже при поражении долевых (51 больной – 13%), еще реже – сегментарных бронхов (15 больных – 3%).

Эндобронхиальное лечение, в том числе в составе комплексной противоопухолевой терапии, проводилось:

- только эндобронхиальное лечение – 28 больным (7%);
- с лекарственным лечением (химиотерапия, таргетная терапия) – 379 больным (91%);
- с хирургическим лечением – 35 больным (8%);
- с лучевой терапией – 29 больных (7%).

Таким образом, большинству пациентов наряду с эндобронхиальным лечением проводилось специальное противоопухолевое лечение: 379 больным (91%) – лекарственная терапия, 29 больным – лучевая терапия (включая брахитерапию). 35 пациентам после проведенных сеансов эндобронхиального лечения выполнены хирургические вмешательства. И лишь 28 пациентам (7%), которые в силу выраженности сопутствующей патологии не могли пе-

ренести лекарственное противоопухолевое лечение или от него отказались, были проведены одни только эндобронхиальные операции.

Практически сразу после операции все больные отмечали улучшение самочувствия той или иной степени, уменьшение одышки; слабость и интоксикация купировались или уменьшались на вторые – третьи сутки. Исходно явления дыхательной недостаточности (ДН) имелись у 395 из 404 пациентов (98%). Выраженность одышки 1 балл по шкале MRC отмечена у 161 больного (40%), 2 балла – у 115 (28%), 3 балла – у 85 больных (21%). Необходимость экстренного / срочного восстановления просвета дыхательных путей имела у 31 больного с одышкой 4 балла по шкале MRC (8%).

Полное исчезновение проявлений дыхательной недостаточности после первого сеанса эндобронхиального лечения наблюдалось у 197 пациентов (49%), а частичное – у остальных 207 (51%).

Из осложнений, с которыми столкнулись на этапе проведения эндобронхиального лечения или в ранние сроки после него, отмечены:

- аллергическая реакция на фотосенсибилизатор – 1 (0,2%);
- кровотечение – 2 (0,5%): *все после лазерной фотодеструкции (12%)*;
- кровохарканье – 3 (1%).

В одном наблюдении имел место летальный исход на вторые сутки после установки эндотрахеального стента, связанный с нарастанием дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности – 1 (0,2%).

Других случаев субъективного и объективного ухудшения состояния пациентов не было. Отсутствие клинического эффекта отмечено у 20 пациентов.

При проведении контрольного эндобронхиального исследования оценивалась степень реканализации просвета дыхательных путей. Для оценки эффекта эндобронхиального воздействия использовали параметры, предложенные В. В. Соколовым и соавт [108]: полная регрессия (ПР), выраженная регрессия (ВР) и частичная регрессия (ЧР) опухоли, а также отсутствие эффекта. ПР опухоли считали в случае полного отсутствия эндоскопических, рентге-

нологических и морфологических признаков остаточной опухоли и при отсутствии признаков возобновления опухолевого роста на протяжении 1–3 месяцев. ВР определялась при наличии морфологически подтвержденной остаточной опухоли не менее 50% первоначального размера. ЧР устанавливалась при остаточной опухоли более 50% ее первоначального размера. Непосредственный противоопухолевый эффект лечения оценивали через 3 недели после операции.

ПР	89 (22,0%)
ВР	251 (62,1%)
ЧР	51 (12,6%)
Отсутствие эффекта	13 (3,2%)

Отмечена зависимость эффекта эндобронхиального лечения от локализации опухолевого стеноза (табл. 4.2).

Таблица 4.2

Степень восстановления просвета дыхательных путей в зависимости от локализации злокачественной опухоли

Локализация опухоли	Всего		Полная регрессия		Выраженная регрессия		Частичная регрессия		Отсутствие эффекта	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Трахея	71	17,5	13	3,2	55	13,6	3	0,7	0	0
Главный бронх	181	44,8	46	11,4	102	25,2	33	8,2	0	0
Зона бифуркации трахеи	39	9,7	11	2,7	27	6,7	1	2,0	0	0
Долевые бронхи	98	24,3	24	5,9	64	15,9	6	1,5	4	1,0

Сегментарные bronхи	15	3,7	7	1,7	3	0,7	5	1,2	0	0
Всего	404	100	101	24,9	251	62,1	48	13,6	4	1,0

При поражении долевых и сегментарных бронхов результаты лечения были лучше, что, вероятно, связано с меньшей опухолевой массой в таких наблюдениях.

Наиболее сложной была группа пациентов с опухолевым стенозом зоны бифуркации трахеи. Полного восстановления просвета дыхательных путей удалось достичь только в одном наблюдении при установке эндобронхиальных стентов. Полное восстановление просвета трахеи также достигнуто только при установке эндопротезов ($n=13$). При экзофитном (внутрипросветном) характере роста опухолевой ткани результаты оказались существенно лучше, чем при смешанном и компрессионном стенозах.

Как следует из табл. 4.2, в подавляющем большинстве наблюдений достигнуто частичное восстановление просвета бронхов и трахеи. Однако если при внутрипросветном росте опухоли значительно чаще применялись такие методы реканализации, как аргоноплазменное воздействие, аргонолазерная абляция и фотодинамическая терапия, то при компрессионных стенозах – фотодинамическая терапия и эндопротезирование.

Особый интерес представляют наблюдения ($n=7$), когда опухолевая ткань обтурирует трахею с проявлениями выраженной дыхательной недостаточности, что вызывало необходимость осуществлять ригидную комбинированную видеобронхоскопию в условиях инъекционной вентиляции на управляемом дыхании (рис. 4.1).



Рис. 4.1. Тубус ригидного бронхоскопа у проксимального края опухоли.

Полусфера тубуса эндоскопа выставлялась у проксимального края стенозированного участка. Такое положение тубуса в условиях струйной инъекционной вентиляции позволяло осуществлять технические приемы, направленные на восстановление проходимости дыхательных путей. Использование жесткого тубуса бронхоскопа в качестве бужирующего инструмента нами не применялось, во всех наблюдениях мы проводили эндопротезирование металлокаркасным стентом. Кроме того, в условиях ригидной бронхоскопии и инъекционной ИВЛ удавалось тщательно санировать дистальные отделы дыхательных путей, как правило, от вязкого слизисто-гнойного содержимого (рис. 4.2).



Рис. 4.2. После санации.

После имплантации непокрытого эндопротеза сохранялась возможность проведения дальнейших эндобронхиальных вмешательств в терапии центрального рака легкого (рис. 4.3).



Рис. 4.3. Стент в трахее.

Примером использования такой эндобронхиальной хирургии служит клиническое наблюдение: опухолевая ткань обтурирует один из главных бронхов, вызывая длительный ателектаз дистальной части паренхимы легкого с возможным развитием необратимых изменений (рис. 4.4).



Рис. 4.4. Полная обструкция правого главного бронха.

Важным аспектом при подобной эндобронхиальной картине, влияющим на выбор лечебной тактики, является длительность ателектаза пораженного легкого. Из опыта наблюдения этого контингента больных нам представляется, что необратимые изменения в паренхиме развиваются через 6 недель ателектаза. При ателектазе легкого менее 6 недель необходимо проводить эндопротезирование, которое мы осуществляем непокрытыми стентами (рис. 4.5).

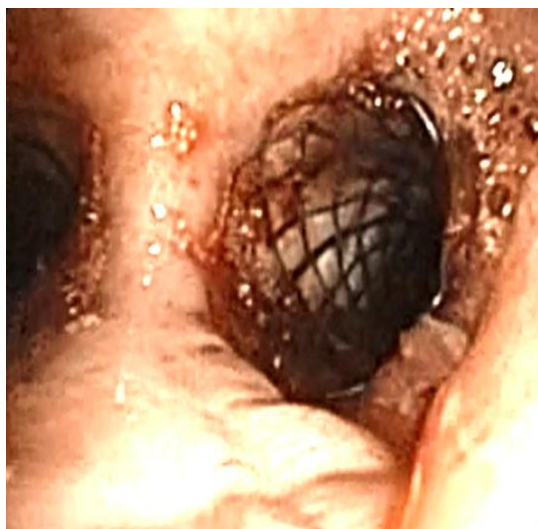


Рис. 4.5. Непокрытый эндопротез в правом главном бронхе.

Осуществление эндопротезирования без попыток реканализации одним из известных эндобронхиальных тепловых методов у этого контингента больных, на наш взгляд, наиболее целесообразно. В первую очередь это обусловлено эффективностью и малой травматичностью восстановления проходимости дыхательных путей, основанной на «эффекте памяти» современных металлокаркасных эндопротезов. Проведение же реканализации методами деструкции представляет собой дополнительную нагрузку на функциональные резервы организма, и без того, как правило, находящегося в состоянии интоксикации, обусловленной обтурационным пневмонитом. Кроме того, значительное время занимает осуществление санации сегментарных бронхов от слизисто-гнойного содержимого; этот аспект чрезвычайно важен, именно от него зависит быстрое снижение интоксикации и восстановление вентиляционных способностей поврежденной паренхимы (рис. 4.6).



Рис. 4.6. Вязкая слизь дистальнее стента.

Существенное значение имеет проведение контрольного рентгенологического исследования после эндопротезирования для определения дальнейшей тактики лечения этой группы больных (рис. 4.7).



Рис. 4.7. Эндопротез в правом главном бронхе.

После восстановления проходимости бронха / трахеи и улучшения состояния больного (как правило, на третьи-четвертые сутки) проводится ФДТ в импульсно-периодическом режиме через сетку непокрытого эндопротеза (рис. 4.8).

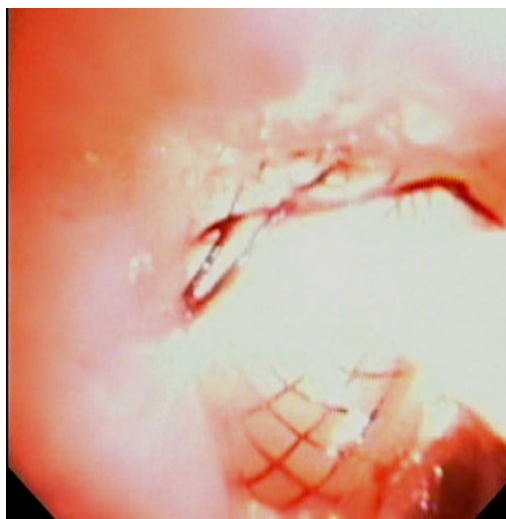


Рис. 4.8. ФДТ через сетку непокрытого эндопротеза.

При пролабировании опухолевых тканей через сетку эндопротеза (рис. 4.9) осуществляется аргоноплазменная коагуляция. АПК производит деструкцию опухолевых тканей без нарушения целостности нитинолового эндопротеза ввиду разницы сопротивления тканей и металлокаркасного стента (рис. 4.10).



Рис. 4.9. Опухолевые ткани пролабируют через сетку эндопротеза.



Рис. 4.10. АПК опухолевых тканей через сетку эндопротеза.

Вопросу эндобронхиального лечения критических стенозов трахеи и главных бронхов посвящен специальный раздел диссертации.

Другая непростая задача – лечение больных опухолями, обтурирующими крупные дыхательные пути, которые содержат в своей структуре расширенную сеть сосудов на широком основании, что требует особых подходов эндобронхиальной хирургии (рис. 4.11).



Рис. 4.11. Опухоль на широком основании и выраженной сосудистой сетью.

Как правило, осмотреть основание опухоли в ее дистальной части с помощью техники, имеющейся в настоящее время в арсенале врачей, представ-

ляется весьма затруднительным. Сложно также контролировать течение эндобронхиальных операций, включая лазерную фотодеструкцию, а зачастую и опасно – из-за развития грозных осложнений (перфорация, кровотечение). В алгоритм нашего первоначального действия лечения мы включили аргонлазерную абляцию (АЛА) (рис. 4.12). Подробному описанию технического обеспечения реализации этого метода и анализу его эффективности посвящен специальный раздел диссертации.



Рис. 4.12. АЛА опухоли: «бледная гиперемия» ткани.

В случаях, когда размер остаточной опухоли после проведения АЛА превышал 1,5–1,8 см в диаметре, мы прибегали к ее петлевой электроэксцизии через 3–5 дней (рис. 4.13).



Рис. 4.13. Петлевая электроэксцизия опухоли.

В результате границы опухолевой ткани хорошо прослеживаются, нет выраженной сосудистой сети, «ложе» опухоли имеет четкие края и допустимую зону некроза (рис. 4.14), отсутствуют видимые причины для возможных осложнений.



Рис. 4.14. Ложе опухоли.

Спустя 3 недели после электроэксцизии злокачественной опухоли производилась ФДТ по предложенной нами методике с флуоресцентным контролем (рис. 4.15; 4.16). Этой методике, ее особенностям, техническому обеспечению и анализу эффективности, посвящен специальный раздел диссертации.



Рис. 4.15. «Ложе» опухоли без красной флуоресценции.

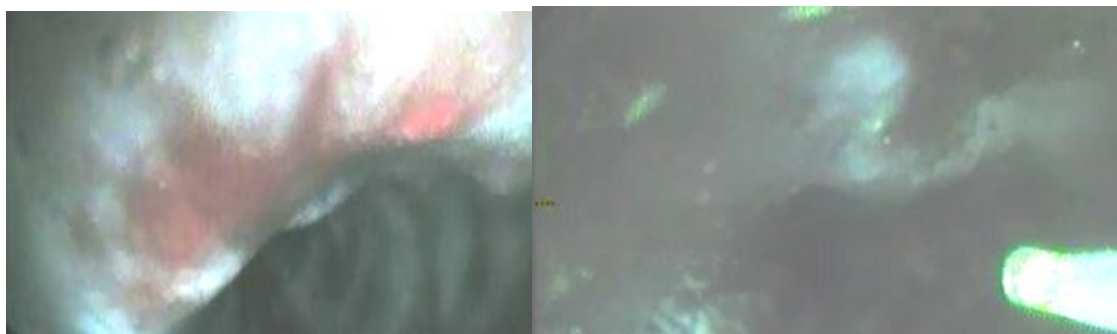


Рис. 4.16. Проксимальный край «ложа» с красной флуоресценцией.

Эндобронхиальные операции улучшают как качество, так и продолжительность жизни пациентов. Зависимость результатов лечения рака легкого от числа эндобронхиальных операций и от сочетания видов эндобронхиального лечения показана в табл. 4.3 и 4.4.

Таблица 4.3

Зависимость результатов лечения от числа эндобронхиальных операций

Число эндобронхиальных операций	Число больных	Полный регресс	Выраженный регресс	Частичный регресс	Отсутствие эффекта
1	42 (10,09%)	15 (35,7%)	21 (50%)	5 (11,9%)	1 (0,24%)
2	21 (5,05%)	6 (28,6%)	9 (42,9%)	5 (23,8%)	1 (4,8%)
3	32 (7,69%)	17 (53,1%)	9 (28,1%)	6 (18,8%)	2 (6,3%)
4	44 (10,58%)	7 (15,9%)	29 (65,9%)	6 (13,6%)	–
5	47 (11,30%)	31 (66%)	10 (21,3%)	5 (10,6%)	1 (2,1%)
6	51 (12,26%)	37 (72,5%)	12 (23,5%)	6 (11,8%)	–
Более 6	179 (43%)	46 (25,7%)	109 (60,9%)	23 (12,8%)	1 (0,05%)

Зависимость результатов от сочетания видов эндобронхиального лечения

Эндобронхиальные операции	Число больных	Полный регресс	Выраженный регресс	Частичный регресс	Отсутствие эффекта
ФДТ	395 (95,0%)	97 (24,6%)	237 (60,0%)	66 (16,7%)	20 (5,06%)
АПК+ФДТ	47 (11,3%)	5 (10,6%)	29 (61,7%)	7 (14,9%)	6 (12,8%)
Стент+ФДТ+АПК	19 (4,6%)	4 (21%)	6 (31,6%)	9 (47,4%)	–
АЛА + ФДТ	46 (11,0%)	17 (37,0%)	20 (43,5%)	9 (19,6%)	–
Стент + ФДТ	35 (8,4%)	4 (11,42%)	27 (77,1%)	4 (11,42%)	–

Как видно из табл. 4.4, частота ПР для всех пациентов, пролеченных с применением ФДТ, составила 24,6%, а ВР – 60%. Определенный посредством углового преобразования Фишера 95% доверительный интервал для ПР находится в пределах 13,2–29,5%, для ВР 55,1–64,8%.

На диаграммах, представленных на рис. 4.17 и 4.18, показаны число и процент пациентов, проживших более года после проведенного лечения, в зависимости от каждой его комбинации.

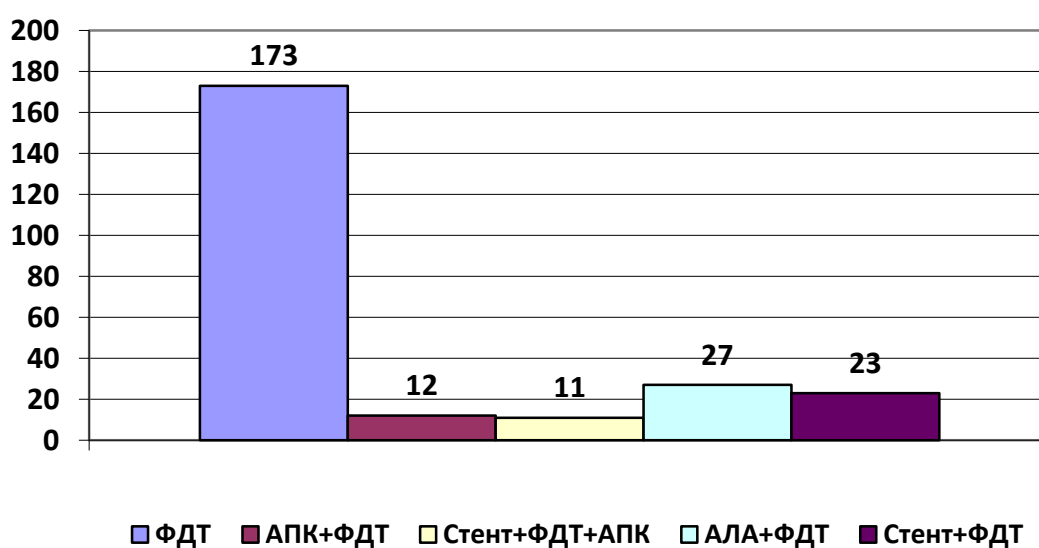


Рис. 4. 17. Количество пациентов, проживших более 12 месяцев после различных комбинаций эндобронхиального лечения.

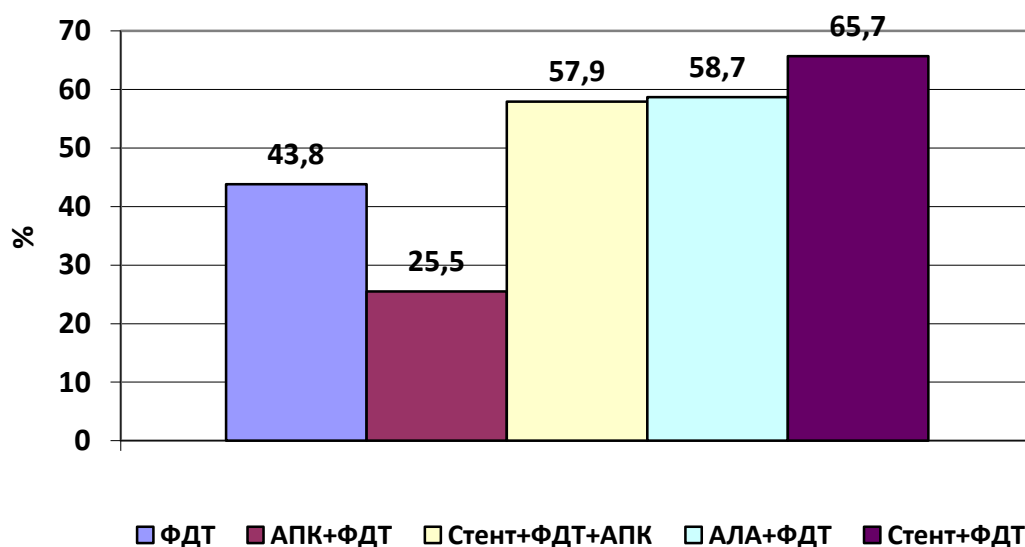


Рис. 4. 18. Годичная выживаемость (%) пациентов после различных комбинаций эндобронхиального лечения.

Итак, мы видим, что при проведении ФДТ с начала лечения прожили более года 173 пациента (43,8%), при проведении АЛА и ФДТ – 27 (58,7%), при комбинации стентирования и последующей ФДТ – 23 (65,7%), при проведении стентирования с ФДТ и АПК – 11 (57,9%) и при сочетании ФДТ с АПК – 12 пациентов (25,5%).

Одним из важных моментов эндобронхиальной комбинированной терапии в условиях комплексного ведения пациентов с этой сложной патологией является необходимость плановой госпитализации через 3–6 недель как для контроля, так и для проведения эндобронхиальных вмешательств, характерных для течения местнорегионарного процесса при той или иной распространенности опухоли.

При анализе полученных результатов оказалось, что непосредственные результаты эндобронхиального лечения лучше у пациентов с поражением бронхов меньшего калибра и меньшей исходной степенью стеноза дыхательных путей, что свидетельствует о целесообразности своевременного восстановления просвета дыхательных путей.

Продолжительность одной эндобронхиальной операции обычно не превышала 15 минут, что наблюдалось более чем в половине случаев, лишь у

12% больных длительность операции была более 40 минут (рис. 4.19). При этом продолжительность эндоскопического вмешательства была связана со степенью стеноза дыхательных путей и степенью распространенности опухоли.

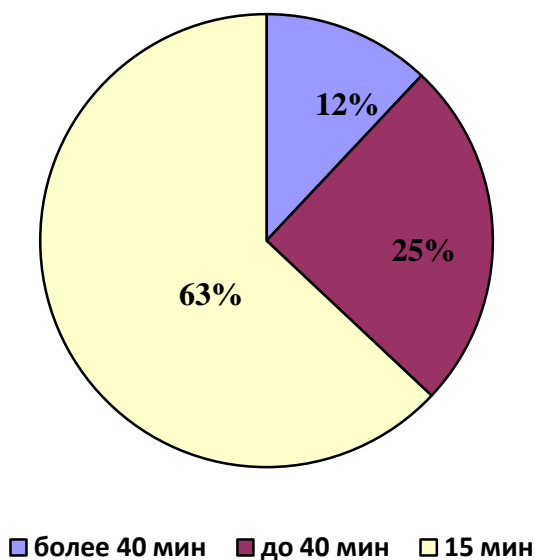


Рисунок 4.19. Длительность эндобронхиальной операции.

В целом, подавляющее большинство пациентов, которым проводилась эндобронхиальное лечение, наблюдались нами каждые 3 недели с возможностью осуществления внутрипросветной терапии. Своевременное проведение эндобронхиального лечения, четкая его организация, строгий контроль за результатами лечения, применение различных комбинаций эндобронхиальных методов по соответствующим показаниям позволили достичь регресса со стороны опухолевого поражения трахеи и крупных бронхов у 95% больных центральным НМКРЛ.

4.2. Исследование эффективности эндобронхиальной фотодинамической терапии в сочетании с химиотерапией

Для больных IV стадией НМКРЛ стандартным лечением является системное лекарственное лечение, химиотерапия. При наличии специфических мутаций показано проведение таргетной терапии. При III стадии, в случае неоперабельности или нерезектабельности пациента, на первый план также выходит консервативное лечение, лучевая или химиотерапия, а также их сочетание. Так как при центральном раке легкого с вовлечением крупных сосудов, а также при наличии ателектазов легочной ткани, признаков воспаления в пораженной части легкого, распада паренхимы, кровохарканья и других специфических симптомов дистанционная лучевая терапия противопоказана, большинству пациентов проводится только лекарственное лечение. Основной задачей такого подхода является не столько продление жизни пациентов, сколько улучшение качества жизни на тот ограниченный временной промежуток, который можно прогнозировать. Процент больных, у которых вследствие проведения лекарственного лечения можно прогнозировать развитие ремиссии той или иной степени, составляет от 60 до 80%. При назначении таргетной терапии количество таких больных может быть выше, однако обоснованные показания к таргетной терапии имеются не более чем у 10% больных НМКРЛ. Кроме того, ремиссия зачастую происходит в метастатических поражениях рака легкого, а первичная опухоль, особенно ее центральный компонент, на лекарственное лечение реагирует в существенно меньшей степени. Клинические наблюдения показывают, что иногда при выполненной в ходе лекарственного лечения компьютерной томографии отмечается выраженная ремиссия, а при бронхоскопии сохраняется стеноз трахеи или крупного бронха, что, в конечном счете, определяет плохое самочувствие пациента и нередко является причиной развития тяжелых, фатальных осложнений. Нельзя также не отметить, что почти у всех больных, даже с хорошим отве-

том на лекарственное лечение, через какое-то время развивается прогрессия заболевания. Для того чтобы ремиссия была максимально длительной, рекомендуется комбинация системного лекарственного лечения с локальным – лучевой терапией или хирургическим вмешательством. К сожалению, возможно это далеко не всегда.

Одним из вариантов комбинированного подхода к лечению местнораспространенного и распространенного НМКРЛ может быть сочетание лекарственного противоопухолевого лечения и локальной фотодинамической терапии. Теоретически такая комбинация осуществима при наличии у больного центрального рака легкого. К сожалению, в современной научной литературе нет ни одной крупной работы, не говоря уже о сравнительных исследованиях, посвященных анализу такого лечебного подхода у больных центральным НМКРЛ, где были бы сформулированы показания к такому сочетанию и разработаны методические подходы; отсутствует анализ осложнений, переносимости каждого из видов лечения. В целом не ясна даже целесообразность подобной лечебной комбинации.

Еще один не вполне решенный вопрос, касающийся паллиативного лекарственного противоопухолевого лечения больных немелкоклеточным раком легкого, касается поддерживающего лечения после достижения полной или частичной ремиссии заболевания. Современные стандарты лечения подразумевают проведение 4–6 циклов химиотерапии, и если достигнута ремиссия, лечение следует прекратить до момента прогрессирования. Нужно ли в этот период проводить лечение, направленное на поддержание и продление ремиссии, и чем проводить такую терапию, не ясно.

Одним из вариантов такого поддерживающего лечения при центральном НМКРЛ могла бы быть эндобронхиальная ФДТ. Проводить ее достаточно просто, и этот метод существенно дешевле, чем предлагаемое обычно назначение цитостатиков или антиангиогенных препаратов. Однако исследований,

касающихся оценки эффективности эндобронхиальной ФДТ в качестве поддерживающего лечения, в доступной литературе встретить не удалось.

Целью данной части диссертационного исследования явилась оценка безопасности и эффективности комбинированного лечения больных центральным НМКРЛ, включающего в себя проведение противоопухолевой химиотерапии и эндобронхиальной ФДТ.

Исследование носило проспективный характер.

Для участия в исследовании (основная группа) больной должен был соответствовать следующим критериям: быть старше 18 лет, иметь центральный немелкоклеточный рак легкого III или IV стадии, наличие абсолютных признаков нерезектабельности, пациент должен был характеризоваться компенсированной функцией сердечно-сосудистой системы, удовлетворительными гематологическими и биохимическими показателями для проведения химиотерапии. Ранее химиотерапия и другое противоопухолевое лечение ему не проводилось. Критериями исключения были: проведение ранее противоопухолевого лекарственного лечения или лучевой терапии, выявленная мутация EGFR и транслокация ALK, непереносимость противоопухолевой химиотерапии по причине тяжелых сопутствующих патологических процессов, наличие второй активной злокачественной опухоли, массивного плеврального выпота, метастазов в головной мозг. Допускалось наличие в анамнезе хирургического вмешательства по поводу рака легкого с формированием в последующем местного центрального рецидива заболевания. В эту, основную группу было включено 75 больных, которым с 2010 по 2013 г. проводилась первая линия противоопухолевой химиотерапии в сочетании с эндобронхиальной ФДТ.

Группу сравнения составили 75 последовательных больных центральным раком легкого, которым проводилась только противоопухолевая химиотерапия с 2007–2009 гг. Все эти пациенты соответствовали критериям вклю-

чения и исключения, сформулированным для основной группы исследования.

Для лечения немелкоклеточного рака легкого в качестве первой линии химиотерапии применялись двухкомпонентные платиносодержащие комбинации химиопрепаратов. Трехкомпонентные комбинации с Цисплатином не использовались ввиду их высокой токсичности, а также в связи с тем, что они характеризуются такой же эффективностью, что и двухкомпонентные платиносодержащие схемы химиотерапии. Неплатиновые дуплеты также не применялись, несмотря на то, что иногда по эффективности они не уступают платиновым дуплетам: но у пациентов, получавших неплатиновые дуплеты, медиана выживаемости короче по сравнению с пациентами, получавшими платиновые дуплеты.

Для пациентов с распространенным немелкоклеточным неплоскоклеточным раком легкого с отрицательной мутацией EGFR и транслокацией ALK преимущественно использовались следующие комбинации, назначаемые в первой линии химиотерапии: Цисплатин 75 мг/м^2 + Пеметрексед 500 мг/м^2 ; Цисплатин 75 мг/м^2 + Паклитаксел 175 мг/м^2 ; Карбоплатин AUC 6 + Паклитаксел 175 мг/м^2 ; Цисплатин 75 мг/м^2 + Этопозид 120 мг/м^2 . Для пациентов с распространенным плоскоклеточным раком легких применялись дуплеты: Цисплатин 75 мг/м^2 + Гемцитабин 1250 мг/м^2 ; Цисплатин 75 мг/м^2 (Карбоплатин AUC 6) + Паклитаксел 175 мг/м^2 ; Цисплатин 75 мг/м^2 + Этопозид 120 мг/м^2 . Схемы ХТ подбирались в зависимости от тяжести состояния больных, а также от наличия сопутствующей патологии. Дозы химиопрепаратов редуцировались согласно степени тяжести гематологической и негематологической токсичности.

Сеанс эндобронхиальной ФДТ проводился за 24–48 часов до каждого планируемого курса полихимиотерапии. Методика проведения ФДТ изложена в гл. 2. Проведение химиотерапии осуществлялось в стандартном режиме.

Интервал между курсами химиотерапии составлял 21 сутки, между сеансами ФДТ – 20–22 суток. Первая линия терапии включала в себя проведение 6 курсов лекарственного лечения. В случае развития ремиссии терапия прерывалась до момента диагностики прогрессии заболевания. Если рак легкого прогрессировал в процессе проведения первой линии, происходила замена препаратов и назначалась вторая линия химиотерапии. В качестве второй линии назначались в монорежиме препараты, не применявшиеся в первой линии химиотерапии: Доцетаксел, Пеметрексед, Эрлотиниб, Гемцитабин, Этопозид, Навельбин. В редких случаях использовались неплатиновые двухкомпонентные дуплеты.

Сеансы эндобронхиальной ФДТ продолжались независимо от наличия ремиссии или прогрессирования, однако в случае полной эндобронхиальной ремиссии интервалы между сеансами ФДТ увеличивались с 3 до 6 недель. Таким образом, у больных основной группы с длительной ремиссией рака легкого после первой линии химиотерапии проводилась ФДТ в монорежиме в качестве поддерживающего лечения.

Ремиссия у больных обеих групп оценивалась на основании результатов компьютерной томографии грудной клетки, брюшной полости, малого таза и, при необходимости, головного мозга, выполняемой каждый 42 ± 3 суток после начала лечения, т. е. после каждых двух курсов лечения; в оценке динамики заболевания применялись критерии RECIST 1-1.

В процессе проведения лекарственного лечения проводился также контроль эндоскопической картины степени распространения рака легкого. У больных основной группы ФБС контроль проводился, как отмечено выше, перед каждым курсом химиотерапии, у больных группы сравнения – через каждые два курса лекарственного лечения. Сама по себе отрицательная динамика эндобронхиальной картины не являлась основанием для прекращения линии химиотерапии при отсутствии рентгенологической прогрессии. В та-

ких клинических ситуациях больным группы сравнения при наличии симптомов наряду с химиотерапией начиналось проведение эндобронхиального лечения, направленного на реканализацию бронхиального дерева и уменьшение дыхательной недостаточности.

Анализ результатов лечения больных НМКРЛ в основной группе и в группе сравнения предполагал сравнение токсичности и частоты ремиссий в двух группах лечения, а также годичной выживаемости.

Статистическое сравнение результатов лечения в обеих группах больных проводилось с помощью комплекса непараметрических критериев, описанных в разделе 2.4.

Клиническая характеристика больных двух групп представлена в табл. 4.5. Распределение больных по полу, возрасту, стадии рака легкого, гистологическому варианту НМКРЛ было идентичным в обеих группах исследования. Группы были сопоставимы ($p>0,05$) по основным параметрам.

Таблица 4.5

Клиническая характеристика больных

Характеристика	Основная группа ($n=75$)	Группа сравнения ($n=75$)	Уровень p
Средний возраст, лет (интервал)	62±8 (36–82)	61±8 (41–79)	–
Пол, М:Ж	63:12	67:8	0,12
Общее состояние (ECOG), 0:1:2	26:31:18	23:37:15	0,13
Стадия, III:IV	59:16	61:14	0,15
<i>Вариант НМКРЛ:</i>			
плоскоклеточный	49 (65,3%)	53 (70,7%)	0,11
аденокарцинома	13 (17,3%)	10 (13,3%)	
крупноклеточный	7 (9,3%)	8 (10,7%)	

диморфный	6 (8%)	4 (5,3%)	
<i>Первичная опухоль</i>			
T1	2 (3%)	1 (2%)	0,19
T2	9 (12%)	8 (11%)	
T3	30 (40%)	37 (55%)	
T4	29 (39%)	24 (32%)	
<i>Лимфогенная диссеминация</i>			
N0	6 (8%)	6 (8%)	0,17
N1	24 (32%)	19 (25%)	
N2	36 (48%)	42 (56%)	
N3	9 (12%)	8 (11%)	
<i>Стадия НМКРЛ:</i>			
III	59 (79%)	61 (81%)	0,15
IV	16 (21%)	14 (19%)	
<i>Характер стеноза:</i>			
экзофитный	43 (57%)	50 (66%)	0,07
компрессионный	9 (12%)	1(2%)	
смешанный	23 (31%)	24 (32%)	
Протяженность стеноза, см	2 (от 1,2 до 3,2)	1,4 (от 1,5 до 2,2)	-

Семи больным, включенным в исследование, ранее проведены эксплоративные торакотомии: трем в основной группе (с ФДТ) и четырем – в группе сравнения (без ФДТ).

Как отмечено выше, у всех больных, включенных в исследование, диагностирован центральный рак легкого. Проксимальный уровень поражения бронхиального дерева (по данным бронхоскопии) представлен в табл. 4.6. Опухоль характеризовалась экзофитным и смешанным ростом в 66 (88%) и 74 (98%) наблюдениях в основной группе и группе сравнения, соответственно, в остальных наблюдениях имел место компрессионный стеноз - перибронхиальный рост (сдавление просвета извне) ($p=0,07$).

Проксимальный уровень опухоли в бронхиальном дереве

Признак	Группа ФДТ (n=75)	Группа без ФДТ (n=75)	Уровень p
Поражение трахеи	21 (28,0%)	18 (24,0%)	0,13
Поражение главных бронхов	32 (42,7%)	29 (38,7%)	0,12
Поражение долевых бронхов	11(14,7%)	13 (17,3%)	0,16
Поражение сегментарных бронхов	5 (6,7%)	11(14,7%)	0,06
Билатеральное поражение бронхов	6 (8,0%)	4 (5,3%)	0,21

Полная окклюзия главного бронха с ателектазом соответствующего легкого имела у 10 больных (13,3%) в основной группе и у 13 больных (17,3%) в группе сравнения.

Продолжительность одного сеанса ФДТ составляла от 9 до 18 минут. Ни у одного больного не отмечено повышения светочувствительности кожи или глаз. У трех пациентов в течение первых суток после сеансов ФДТ развилось кровохарканье, купированное консервативно. Других осложнений ни во время проведения ФДТ, ни в ближайшем послеоперационном периоде не наблюдалось. Во всех наблюдениях в основной группе удалось полностью выполнить все планируемые манипуляции, связанные с проведением эндобронхиальной ФДТ. Переносимость операций также была хорошей, ни в одном наблюдении пациенты не предъявляли соответствующих жалоб.

62 больным (83%) основной группы и 56 больным группы сравнения (75%) проведены все планируемые курсы первой линии химиотерапии. В

среднем в основной группе проведено 5,2 курса химиотерапии первой линии, в группе сравнения – 4,9 курсов. В основной группе у пяти больных (7%) проведение химиотерапии было прервано по причине нежелательных явлений, еще у восьми (11%) – в связи с прогрессированием заболевания. В группе сравнения первая линия химиотерапии проведена не полностью в 19 наблюдениях (25%), из них 4 – нежелательные явления (5%), 15 – прогрессирование (20%). Достоверность различий между группами в частоте развития нежелательных явлений составила $p > 0,19$, а в частоте прогрессирования – $p < 0,05$.

Среди нежелательных явлений наиболее частым была нейтропения 3–4 степени – у 39 (26%) больных (9% в основной группе и 15% в группе сравнения), случаев фебрильной нейтропении не было. Анемия III степени отмечена у 7% больных основной группы и у 11% больных группы сравнения. В процессе лечения умер один больной в группе сравнения, причиной смерти была тромбоэмболия легочной артерии.

Общая частота ремиссий по результатам клинико-рентгенологического исследования составила 83%: 90% (67 больных) в основной группе и 76% (57 больных) в группе сравнения ($p = 0,02$) (табл. 4.7). Полных клинических ремиссий удалось достичь у 8 пациентов (11%) в основной группе и у 2 (3%) – в группе сравнения (0,04). Прогрессирование заболевания отмечено у 23 больных (11% в группе ФДТ и 20% в группе сравнения, $p < 0,05$), у одного из них в процессе лечения отмечено появление новых гематогенных очагов.

А. Частота клинических ремиссий

Ремиссия	Клиническая ремиссия	
	Основная группа (n=75)	Группа сравнения (n=75)
Полная	8 (10,7%)	2 (2,7%)
Частичная	39 (52,0%)	35 (46,7%)
Стабилизация	20 (26,7%)	23 (30,7%)
Прогрессирование	8 (10,7%)	15 (20,0%)

Б. Частота эндобронхиальных ремиссий

Ремиссия	Эндобронхиальная ремиссия	
	Основная группа (n=75)	Группа сравнения (n=75)
Полный регресс	16 (21,3%)	5 (6,7%)
Выраженный регресс	48 (64,0%)	33 (44,0%)
Частичный регресс	7 (9,3%)	23 (30,7%)
Отсутствие эффекта	4 (5,3%)	14 (18,7%)

Интересным представляется анализ частоты ремиссии по признаку N – степени лимфогенного метастазирования. Если, по результатам КТ, до лечения степень лимфогенного метастазирования N2 диагностирована у 48% больных основной и 56% больных контрольной группы, то в процессе проведения лечения – у 19% больных основной и 29% больных контрольной группы ($p=0,03$). Также большей была степень эффекта в отношении степени лимфогенного метастазирования при исходной N3 – с 12% до 2% в основной и с 11% до 6% в группе сравнения.

При оценке эндобронхиальной ремиссии в процессе проведения лекарственного лечения полностью отсутствовали признаки центральной опухоли при бронхоскопии (ПР) у 16 пациентов основной группы ФДТ (21%) и у пяти больных группы сравнения (7%) ($p<0,001$). При этом общее количество паци-

ентов основной группы, у которых была достигнута ремиссия, составило 71 пациент (95%), а в группе сравнения – 61 пациент (81%) ($p < 0,05$). Отсутствие эффекта со стороны центральной опухоли наблюдалось у 4 пациентов основной группы и у 14 больных группы сравнения ($p < 0,01$).

Среди 67 больных в основной группе и 60 в группе сравнения, у которых произошла стабилизация или ремиссия опухоли в результате лечения, в течение первого года лечения прогрессирования не зарегистрировано в 15 и 5 наблюдениях соответственно. У оставшихся больных имело место прогрессирование опухоли, что потребовало проведения второй линии лекарственного лечения. 12 месяцев после постановки диагноза пережили 45 больных в основной группе (60%) и 31 больной в группе сравнения (41%) ($p < 0,01$). На рис. 4.20 даны кривые выживаемости для сравниваемых групп пациентов, наглядно демонстрирующие достоверно ($P < 0,01$) лучший результат при ХТ+ФДТ.

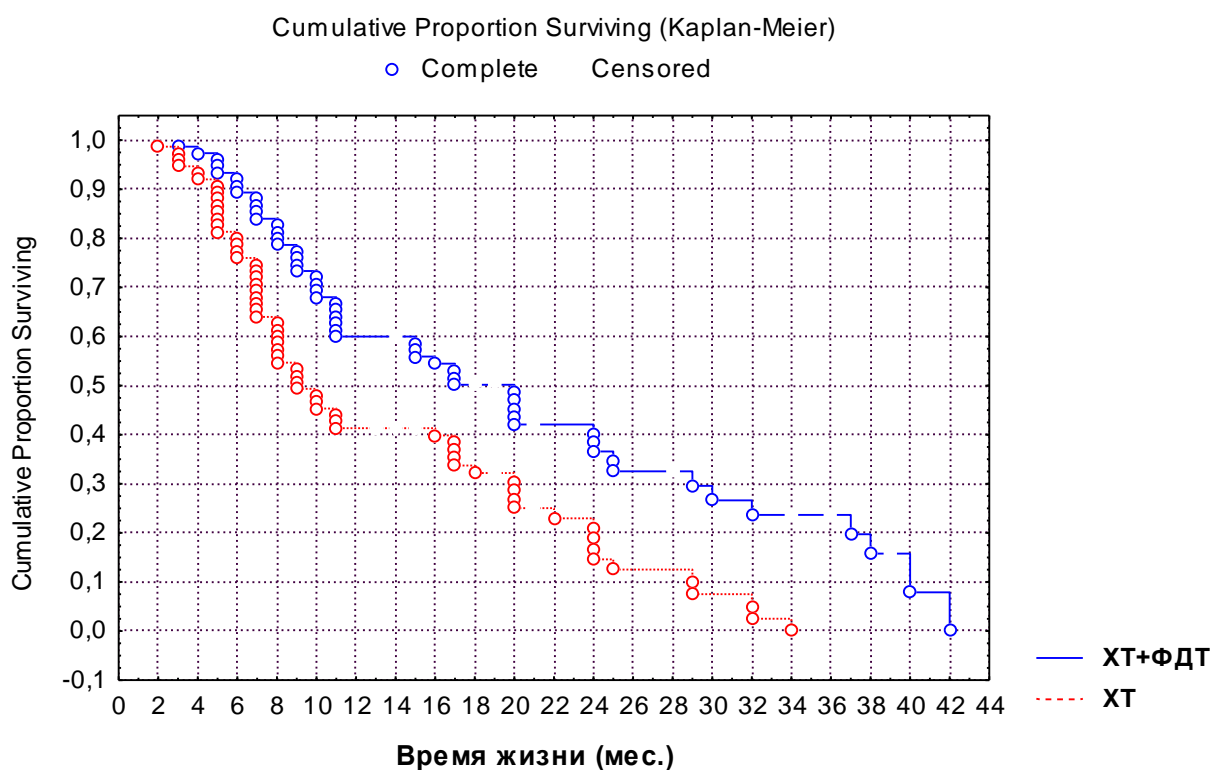


Рис. 4.20. выживаемость сравниваемых групп ХТ+ФДТ и ХТ.

Стандартным подходом к лекарственному лечению больных распространенным НМКРЛ является платиносодержащая двухкомпонентная химиотерапия. В нашем исследовании мы использовали схемы лечения, доказавшие свою эффективность при НМКРЛ. К сожалению, применение даже самых лучших вариантов терапии далеко не всегда достаточно для достижения клинически значимого стойкого лечебного эффекта. Поиск путей повышения эффективности паллиативного лечения неоперабельных больных НМКРЛ – одна из наиболее важных задач современной онкологии.

Несмотря на то что предлагаемое исследование не носило рандомизированного характера, преимущества комбинации химиотерапии с эндобронхиальной ФДТ оказались очевидными по сравнению с одной только химиотерапией. Следует отметить, что группы были сопоставимы по основным демографическим показателям, а также по характеристикам опухолевого процесса. Частота эндобронхиальных ремиссий в основной группе была достоверно выше, несколько лучше оказались и клинико-рентгенологические результаты лечения у больных, получавших ФДТ.

Не отмечено повышения токсичности лечения в основной группе больных. Хотя можно было бы предполагать, что применение еще одного лекарственного препарата – фотосенсибилизатора – может повысить токсичность и без того агрессивного лекарственного подхода, этого не произошло. Число проведенных курсов лечения, частота развития нежелательных явлений, токсичность оказались практически одинаковыми в обеих группах лечения, причем с тенденцией к улучшению в основной группе. Годичная выживаемость у больных, получавших ФДТ, оказалась существенно лучше, чем у пациентов группы сравнения.

Особо следует отметить безопасность проведения ФДТ на фоне химиотерапии. Интраоперационных осложнений не отмечено ни в одном наблюдении, лишь у трех пациентов в ранние сроки после ФДТ развилось умеренное

кровохарканье. У всех пациентов основной группы эндобронхиальную ФДТ удалось провести в полном объеме.

К сожалению, в научной литературе нет работ, посвященных сочетанию противоопухолевой химиотерапии и ФДТ. Обычно эти методы применяются разными специалистами по «своим» показаниям, не предусматривающим возможность комбинированного использования. Действительно, ФДТ считается методом локального воздействия. Однако полученные нами результаты вряд ли можно объяснить исключительно локальными лечебными эффектами ФДТ. В зарубежной литературе есть работы, пытающиеся обосновать системность лечебного эффекта ФДТ, однако для окончательных выводов требуются еще более существенные доказательства.

Таким образом, эндобронхиальная ФДТ, проводимая вместе с химиотерапией, характеризуется эффективностью и безопасностью, позволяет достичь большей частоты ремиссий, большей длительности ремиссий и существенно улучшить годовую выживаемость нерезектабельных больных центральным НМКРЛ III–IV стадий. Достоверно бóльшая годовая выживаемость больных в группе пациентов, получавших ФДТ, может свидетельствовать о системном эффекте ФДТ, однако это положение требует дополнительного изучения биомолекулярных механизмов и процессов, возникающих в результате совместного применения ФДТ и ПХТ в опухолевых клетках.

Глава 5. Возможности расширения показаний к эндобронхиальной ФДТ

5.1. Разработка методики и оценка результатов эндобронхиальной ФДТ, проводимой при наличии эндопротеза трахеи / крупных бронхов

Общее состояние ряда больных на момент постановки диагноза центральный рак легкого или в период проведения терапии может быть достаточно тяжелым и не позволять проводить (продолжать) лекарственное или другое специальное лечение, а также растянутое во времени эндоскопическое лечение (ФДТ, АПК). Нередко причиной тяжести состояния является полная или частичная обтурация трахеи или крупных бронхов с развитием следующих осложнений:

- параканкротическая пневмония, деструкция легкого;
- интоксикация;
- острая дыхательная недостаточность;
- стридорозное дыхание;
- асфиксия.

Развитие таких осложнений требует проведения экстренных (срочных) лечебных мероприятий, в том числе эндобронхиальных.

В отечественной и зарубежной научной литературе практически нет работ, посвященных сочетанию эндопротезирования и местнорегионарного комбинированного лечения с применением различных физических факторов воздействия, в том числе ФДТ и аргоноплазменной коагуляции стенозирующего рака легкого центральной локализации. Изредка встречаются описания отдельных клинических наблюдений, но нет ни одного многоцентрового исследования. Не уделяется внимание вопросу целесообразности осуществления местнорегионарного лечения нерезектабельных центральных стенозирующих опухолей легкого после стентирования.

Известны активно развивающиеся в последние годы эндоскопические технологии, при которых внутрипросветное лечение благодаря низкой травматичности и результативности обладает очевидным преимуществом перед другими [105; 107]. В ряде случаев такие варианты эндоскопического лечения, как фотодинамическая терапия и аргоноплазменная коагуляция с целью деструкции являются единственно возможными методами лечения или альтернативой хирургическому лечению. Однако зачастую контингент больных, который может быть подвергнут внутрипросветной терапии, ограничен из-за резкого сужения центральных бронхов или трахеи и связанной с таким сужением тяжелой дыхательной недостаточностью, не позволяющей провести внутрипросветное лечение в полном объеме.

Известны результаты комбинированного лечения местнораспространенных злокачественных опухолей трахеи и / или бронхов (Арсеньев А.И. и соавт, патент РФ № 2372119, опубл. 10.11.2009 г.), в качестве подготовки к проведению брахитерапии и лучевой терапии, включающие в себя проведение аргоноплазменной реканализации просвета трахеи и / или бронхов при мощности 60–80 Вт и последующую фотодинамическую терапию с применением препаратов производных хлорина е6 и излучением полупроводникового лазера длиной волны 662 нм [8]. Способ позволяет более чем двукратно увеличить длительность безрецидивного периода по сравнению с, например, лазерной реканализацией. Однако аргоноплазменное воздействие высокой мощности с целью реканализации, например, при полной обструкции опухолью и невозможности точно установить анатомическое строение просвета, может привести к перфорации стенки, кровотечению и развитию других жизнеугрожающих осложнений. Кроме того, аргоноплазменная реканализация занимает достаточно большое время, что ограничивает возможность ее применения у большого числа тяжелых больных с обструкцией крупных бронхов и трахеи и связанными с ней инфекционными гнойными осложнениями.

Нами разработана методика безопасного и эффективного лечения центрального стенозирующего рака легкого, включающего в себя как эндопротезирование, так и выполнение в дальнейшем местнорегионарной терапии, направленной на циторедукцию опухоли, увеличение и сохранение вентиляции интактной паренхимы легкого.

Показаниями к выполнению разработанной методики являются:

- 1) гистологически доказанный рак легкого (bronха);
- 2) наличие визуализируемой при бронхоскопии опухолевой ткани, стенозирующей просвет главного бронха или трахеи или сдавление просвета трахеи/bronха извне (экзофитный, смешанный или компрессионный вариант опухолевого стеноза);
- 3) нарушение вентиляции легочной паренхимы дистальнее зоны стеноза бронха, ателектаз легкого;
- 4) возможность восстановления проходимости трахеи / бронха, вентиляции доли легкого или всего легкого после восстановления просвета бронха / трахеи;
- 5) длительность ателектаза интактной части легкого не более 6 недель;
- 6) предполагаемая продолжительность жизни не менее 6 месяцев;
- 7) оценка общего статуса по шкале ECOG ≤ 2 .

Абсолютные противопоказания к эндопротезированию и комбинированной терапии:

- 1) тотальное опухолевое поражение паренхимы легкого;
- 2) острый инфаркт миокарда, нарушение мозгового кровообращения;
- 3) сердечно-сосудистая недостаточность III степени;
- 4) наличие декомпенсированной почечной, печеночной недостаточности;
- 5) наличие каких-либо противопоказаний к проведению химиотерапии и / или операции, не указанных выше;
- 6) аллергия на фотосенсибилизатор.

Относительные противопоказания:

- 1) хронические сопутствующие заболевания, не упомянутые среди абсолютных противопоказаний;
- 2) истощение (масса тела менее 70% от должной);
- 3) ателектаз интактной части легкого более 6 недель.

Технический результат, достигаемый предложенным нами способом лечения, заключается в расширении контингента больных, которым может быть проведено эндобронхиальное комплексное лечение. Достигается результат тем, что в место стенозирующей опухоли имплантируют эндопротез, через который в последующем проводят фотодинамическую терапию и аргоноплазменную коагуляцию пролабирующей опухолевой ткани.

Фотодинамическую терапию и аргоноплазменную коагуляцию повторяют при необходимости каждые 3–6 недель в зависимости от результатов динамического наблюдения.

При лечении больных с экзофитными опухолями непокрытый металлокаркасный эндопротез обеспечивает выполнение аргоноплазменной коагуляции пролабирующей опухолевой ткани через эндопротез, при этом достаточно ограничиться малой активностью подачи аргона (до 35–45 Вт вместо 60–80 Вт), сводя к минимуму вероятность развития осложнений.

Способ осуществляют, например, следующим образом.

В условиях управляемой медикаментозной седации с применением широко известного Пропофола и нового препарата Дексмедетомидин (Дексдор) осуществляли видеобронхоскопию с добавлением местной анестезии раствором 2% лидокаина. Мониторинг: НАД, ЭКГ, SpO₂, ЧД. Под контролем бронховидеоскопии по проводнику “Stripe-Guide” имплантировали эндопротез SES-0-X-X “Endo-Flex”, размеры последнего (длина и диаметр) подбирали в каждом конкретном клиническом случае в зависимости от локализации, протяженности, степени стеноза. Через просвет имплантированного стента осуществляли санацию физиологическим раствором дистальных отделов бронхиального дерева. В течение 3–4 суток пациенты получали инфузионную, антибактериальную и отхаркивающую терапию. После стихания про-

цессов воспаления, отхождения мокроты и отторжения некротизированных частей опухоли проводили внутривенную инфузию фотосенсибилизатора (производное хлорина е6) в течение 30 минут. Через 2–2,5 часа после начала инфузии осуществляли сеанс эндобронхиальной фотодинамической терапии путем облучения зоны эндопротеза светом длиной волны 662 нм через световолоконный инструмент типа «Цилиндр» диаметром 950 мкм, проведенный в трахею / бронх через рабочий канал бронхоскопа. Мощность излучения в импульсном режиме выбиралась в зависимости от эндобронхиальных изменений – не менее 300 и не более 720 мВт со скважностью 2–6 до достижения плотности энергии 100–150 Дж/см². Аргоноплазменную коагуляцию, с целью деструкции опухолевых тканей, осуществляли при наличии экзофитной опухоли, пролабирующей в просвет трахеи / бронха через сетку эндопротеза. Использовался зонд для аргонорасширения эндобронхиальной опухоли мощностью от 35 до 45 Вт и потоком аргона от 1,4 до 2,6 л/мин. В дальнейшем фотодинамическую терапию и аргоноплазменную коагуляцию (по показаниям) осуществляют каждые 3–6 недель в процессе динамического наблюдения.

С января 2009 по декабрь 2014 г. описанным способом было проведено лечение 33 пациентов с экзофитными, смешанными и компрессионными стенозами, которым выполнено стентирование трахеи и крупных бронхов с последующим проведением фотодинамической терапии и, при необходимости, аргоноплазменная коагуляция через установленный стент (группа 1). Группу сравнения составили 9 больных (группа 2). В этой группе после эндопротезирования проводилась только противоопухолевая химиотерапия.

У 23 пациентов (20 из группы 1 и 3 из группы 2) стеноз носил экзофитный характер, у 13 (10 из группы 1 и 3 из группы 2) – смешанный, у оставшихся – компрессионный. В 11 наблюдениях имел место стеноз нижней трети трахеи, в 14 – главного бронха, в 9 – обеих главных, еще в 8 – стеноз контралатерального главного бронха в связи с местным рецидивом после пневмонэктомии. Состояние 19 больных было расценено как тяжелое, 23 больных

– как средней тяжести. У всех больных вмешательства производились с паллиативной целью.

Восстановления просвета трахеи или главного бронха путем стентирования удалось достичь у всех больных. Сразу после установки стента больные отмечали субъективное улучшение самочувствия, что подтверждалось и объективными данными физикального обследования, улучшением показателей клинического, биохимического и газового анализов крови, рентгенологическими данными. Осложнений не отмечено.

Устанавливались только металлокаркасные нитиноловые саморасправляющиеся эндопротезы производства компаний “Endo-Flex”. Семь эндопротезов были покрытыми (силиконовое покрытие), остальные 35 – непокрытыми.

Во всех семи наблюдениях (покрытые эндопротезы) на 3–5-е сутки при бронховидеоскопии отмечалось отложение вязкой слизи внутри протеза, который плотно покрывал силикон, что вызывало необходимость проведения повторных санационных бронхоскопий (рис. 5.1).



Рис. 5.1. Обильное отложение слизи.

Установка эндопротеза привела к существенному улучшению общего состояния больных. У всех 42 пациентов в течение 24–48 часов после протезирования отмечено уменьшение степени дыхательной недостаточ-

ности, улучшение функции внешнего дыхания связано с реканализацией просвета трахеи / главного бронха. Установка эндопротеза у всех больных привела к усилению отхождения мокроты, характер которой был гнойным во всех наблюдениях. В первые 5–7 суток после стентирования больные получали антибактериальную, инфузионную, небулайзерную терапию, направленную на стихание воспалительных изменений в бронхиальном дереве, облегчение откашливания мокроты.

Установленные эндопротезы позволили полностью восстановить просвет трахеи / главного бронха у 32 пациентов, у оставшихся 10 больных просвет восстановлен частично, но не менее чем на 75%.

Сеансы ФДТ и при необходимости АПК проводились через 3–4 суток после эндопротезирования. Этот период был необходим для санации бронхиального дерева от гнойной мокроты, купирования воспалительных изменений.

Через 6, 12 и 18 недель после эндопротезирования явления рестеноза развились у 2 больных в группе ФДТ (6%) и у 4 больных в группе без ФДТ (44%). Причиной рестеноза было разрастание опухолевой ткани проксимальнее или дистальнее края эндопротеза. С целью купирования рестеноза 2 больным был установлен новый эндопротез.

В 8 наблюдениях проведенное лечение привело к полной элиминации явлений стеноза, что позволило удалить эндопротез. Таких пациентов было 7 в группе ФДТ (21%) и 1 в группе без ФДТ (11%).

Всем больным в срок от 1,5 до 2 месяцев проведены повторные сеансы эндобронхиальной фотодинамической терапии, необходимость в проведении повторной аргоноплазменной коагуляции появилась в 9 наблюдениях. Во всех наблюдениях было достигнуто существенное улучшение качества жизни больных благодаря уменьшению или купированию дыхательной недостаточности, воспалительных явлений в легочной паренхиме и бронхах, интоксика-

ции. В течение 12 месяцев после стентирования 17 больным эндобронхиальное лечение проводилось 5 раз, 11 больным – 4 раза, 5 больным – 3 раза.

Средняя длительность клинической ремиссии составила 15 месяцев (от 8 до 35 месяцев) в группе ФДТ и 9 месяцев в группе больных без ФДТ.

Годичная выживаемость составила 67% в группе больных, получавших ФДТ, и 44% в группе больных без ФДТ. Сравнивать статистически такие результаты не вполне корректно из-за малочисленности группы 2.

В настоящее время продолжают наблюдаться и лечиться 7 больных. Ни в одном случае не наблюдалось нарастания дыхательной недостаточности в связи с критическим стенозом трахеи или крупного бронха.

П р и м е р. Больной П., 59 лет. Клинический диагноз: плоскоклеточный рак правого верхнедолевого бронха с переходом на правый главный бронх. Жалобы при поступлении на повышение температуры до 39–40°C; одышку при умеренной физической нагрузке, слабость, истощение, кашель с гнойной мокротой. При Rg-логическом и КТ-исследованиях выявлен ателектаз всего правого легкого, признаки обтурационной пневмонии в ателектазированном легком (рис. 5.2).

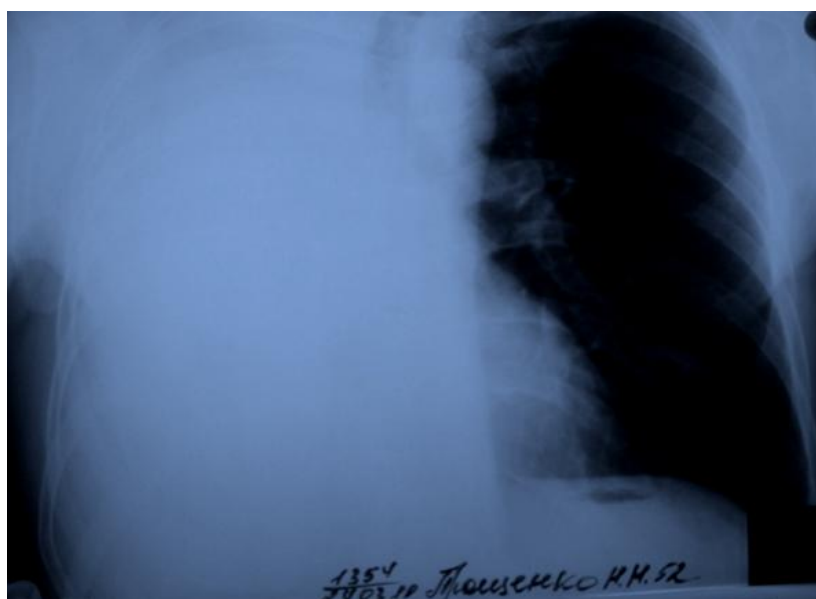


Рис. 5.2. Ателектаз правого легкого.

После компьютерного моделирования определена протяженность опухолевого стеноза главного бронха – 1,8 см.

Видеобронхоскопия показала обструкцию правого главного бронха с образованием узкой щели по передне-латеральной стенке, через которую поступает вязкое слизисто-гнойное содержимое.

12 мая 2011 г. ему производится операция, перед которой больному была введена нагрузочная доза Дексдора (1 мкг/кг) внутривенно в течение 20 минут с последующим его введением путем титрования со скоростью 1–1,4 мкг/кг/час вмешательства. За 30 минут до вмешательства была введена внутримышечно одна ампула Акупана (20 мг). Для углубления седации внутривенно вводился пропофол 0,3 мг/кг, фракционно. Мониторинг: НАД, ЭКГ, SpO₂, ЧД. Дополнительная подача O₂ начиналась до исследования.

Во время операции по проводнику произведено стентирование эндопротезом SES-0-12-20. Длительность операции – 4,5 минуты (рис. 5.3).

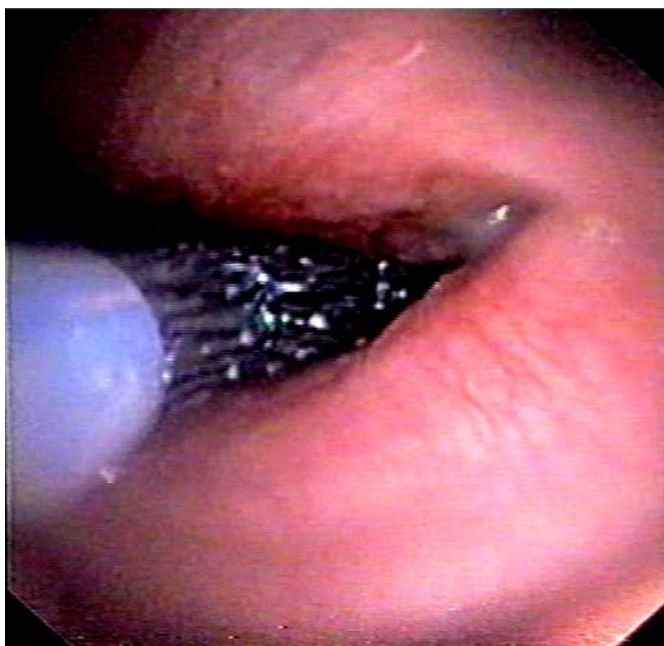


Рис. 5.3. Эндопротезирование правого главного бронха.

После имплантации эндопротеза дополнительно введен раствор Атропина и осуществлена тщательная, в течение 12 минут, санация бронхов нижней и средней доли, откуда поступало обильной вязкое слизисто-гнойное отделяемое.

Пациент перенес операцию удовлетворительно. Назначена инфузионная, антибактериальная терапия, начат прием бронхолитиков и отхаркивающих препаратов. Через сутки состояние больного существенно улучшилось, нормализовалась температура тела, купированы признаки интоксикации. При контрольной рентгенографии на третьи сутки визуализируется стент с клинико-рентгенологическими данными адекватной вентиляции средней и нижней долей (рис. 5.4).



Рис. 5.4. Эндопротез в правом главном бронхе.

Фотодинамическая терапия до достижения плотности энергии 100 Дж/см^2 в импульсном режиме произведена «через стент» 16 мая 2011 г. (рис. 5.5).

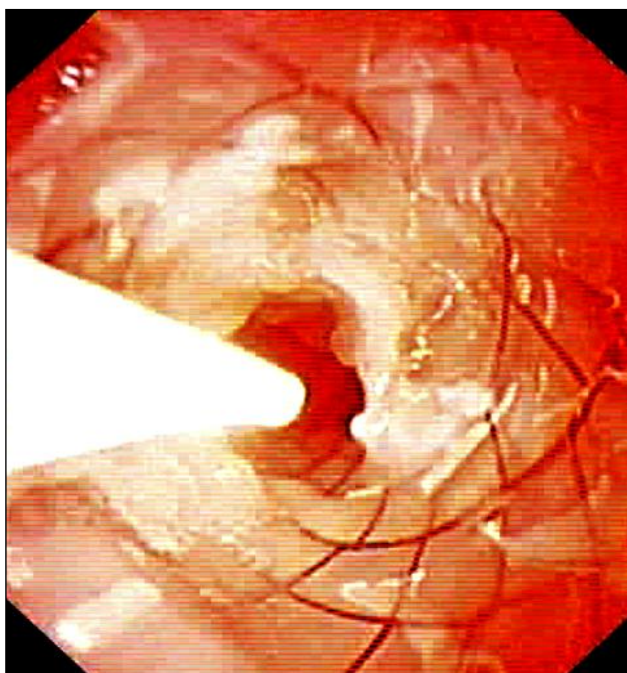


Рис. 5.5. Фотодинамическая терапия «через стент».

Аргоноплазменная коагуляция с потоком аргона 1,8 л в минуту с мощностью 35 Вт осуществлена «через стент» сразу же после ФДТ (рис. 5.6).

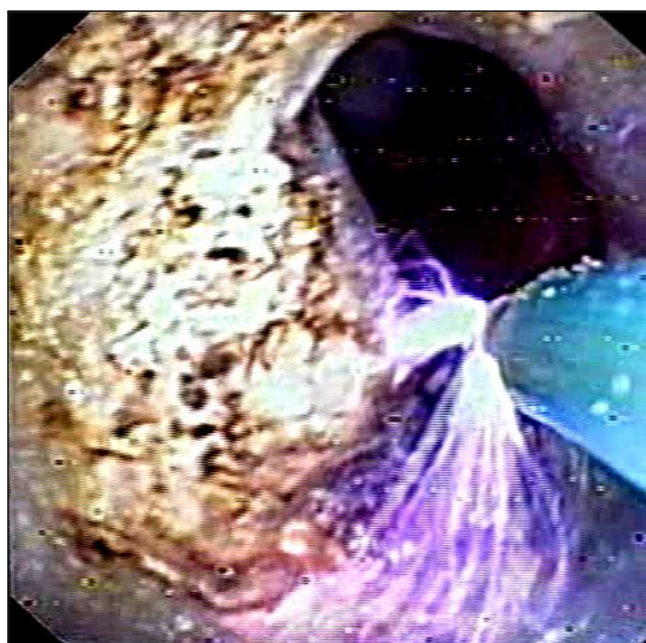


Рис. 5.6. Аргоноплазменная коагуляция «через стент».

В дальнейшем каждые 1,5–2 месяца проводилась госпитализация для динамического обследования и проведения местнорегионального эндобронхи-

ального лечения, включающего в себя фотодинамическую терапию и аргоноплазменную коагуляцию. Период ремиссии и наблюдения – 14 месяцев.

Разработанный нами «Способ лечения стенозирующих опухолей трахеи и бронхов» защищен патентом на изобретение № 2533979 от 25.09.2014 г. (см. Приложение).

Использование разработанного способа – проведения эндобронхиальной ФДТ и АПК при наличии эндопротеза трахеи / крупных бронхов позволяет существенно расширить контингент больных, которым может быть проведено комплексное лечение центрального рака легкого, обеспечить быстрое и полное восстановление функции внешнего дыхания и уменьшение интоксикации, значительное улучшение состояния больных, бóльшую длительность и частоту ремиссий по сравнению с эндопротезированием без ФДТ.

5.2. ФДТ периферического рака легкого: разработка методики, оценка эффективности

Применение ФДТ при раке легкого ограничено центральными опухолями, когда опухолевая ткань или зона стеноза визуализируются при проведении стандартной гибкой бронхоскопии. В то же время в последние годы предпринимаются попытки проведения ФДТ и при периферических новообразованиях легких. Такие наблюдения носят единичный характер и публикуются как заметки из практики, как отдельные клинические случаи. Эффективность предлагаемых методик, как представляют их сами авторы, невысока. Связано это со сложностью доставки излучения точно в зону опухолевого поражения.

Теоретически, подвести световод к опухоли возможно трансторакально или чрезбронхиально.

Трансторакальная (чрескожная) фотодинамическая терапия опухолей периферических отделов легкого под контролем компьютерного томографа является инвазивной процедурой, чреватой осложнениями – например, внутрилегочным или внутриплевральным кровотечением [296].

Более приемлемо использование уже достаточно широко распространенных средств доставки лазерного излучения в виде гибких волоконных световодов в медицинской видеоэндоскопии.

Стандартное устройство для доставки излучения к опухоли содержит помещенный в инструментальный канал бронхоскопа окруженный гибкой оболочкой волоконный световод, светоизлучающий торец которого установлен без возможности перемещения внутри рассеивающего излучение наконечника, выступающего в продольном направлении за светоизлучающий торец волоконного световода на расстояние, превышающее его диаметр. Такое устройство дает возможность прохождения через инструментальный (биопсический) канал, однако имеет существенные недостатки. Большие размеры

наконечника (наружный диаметр 1,9 мм), его сложная многокомпонентная структура с повышенными требованиями к точности изготовления и ограничивающая гибкость толщина волоконного световода являются существенным ограничением использования через инструментальный канал, обладающих высокой эластичностью изгибаемой оконечной части, для проникновения к периферическим бронхам, так как глубина проникновения лазерного излучения в тканях легкого не превышает 10 мм.

Нами была поставлена задача оптимизации средства доставки излучения лазера к периферической опухоли для проведения фотодинамической терапии.

Необходимый технический результат достигнут и состоит в следующем. В устройстве облучения бронхов пациента при фотодинамической терапии с помещенным в инструментальный канал бронхоскопа передающим излучение лазера к патологическому образованию волоконным световодом в гибкой оболочке, светоизлучающий торец которого расположен без возможности перемещения внутри рассеивающего излучение наконечника, выступающего за светоизлучающий торец волоконного световода в продольном направлении на расстояние, превышающее его диаметр, диаметр волоконного световода составляет $100 \div 250$ мкм, а рассеивающий излучение наконечник выполнен в виде герметично соединенного с оболочкой колпачка в форме пробирки с внешним диаметром около 1 мм и длиной около 5 мм из прозрачного тонкого материала с рассеивающей излучение внутренней, например матированной, поверхностью и/или с заполнением внутреннего объема веществом, рассеивающим излучение. Светоизлучающий торец волоконного световода расположен в центральной области соединенного с оболочкой наконечника.

На рис. 5.7 представлена схема предлагаемого устройства.

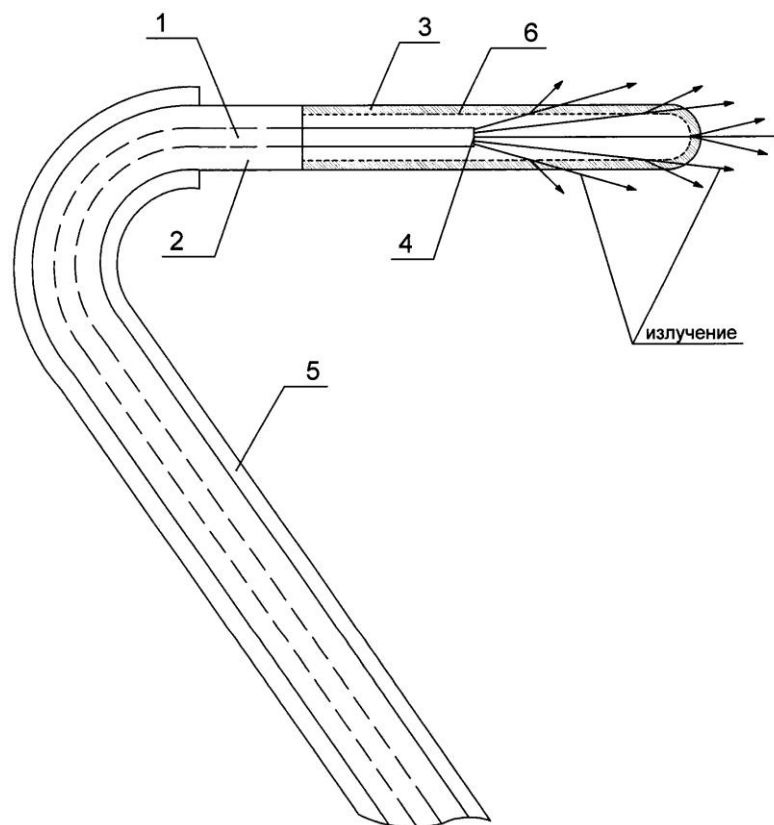


Рисунок 5.7. Устройство облучения.

Устройство работает следующим образом. Волоконный световод 1 окружен гибкой оболочкой 2. Его дистальный конец обрaмлен наконечником 3, выполненным из тонкого прозрачного материала в форме пробирки с внутренней рассеивающей излучение, например, матированной поверхностью 6. Возможное заполнение внутреннего объема наконечника 3 веществом, рассеивающим излучение, на рис. 5.7 не показано. Наконечник 3 герметично соединен с оболочкой 2 так, светоизлучающий торец 4 дистального конца расположен без возможности перемещения внутри наконечника 3, в его центральной области. Световод 1 с наконечником 3 помещается в инструментальный канал 5 бронхоскопа и подключается к источнику лазерного излучения (на рис. 5.7 не показан). Бронхоскоп доводят до возможно достигаемого места в легких пациента, а затем, подталкивая световод 1 с наконечником 3 и манипулируя изгибаемой оконечной частью бронхоскопа, подводят наконечник 3 к указанному в результате предварительно проведенной компьютерной томографии пораженному патологическим образованием бронху, по

возможности проникая в него. Излучение лазера, исходящее из торца 4 со сравнительно небольшой угловой апертурой, прошедшее через световод 1, рассеивается внутренней поверхностью 6 (и/или веществом, заполняющим внутренний объем) наконечника 3, облучая при этом как фронтально, так и сбоку расположенные патологические образования. Ограниченность диаметра волоконного световода 1 (100 ÷ 250 мкм) позволяет изгибать его без риска повреждения до кривизны радиусом 10 мм и беспрепятственно направлять наконечник 3 к требуемому месту, а малые размеры последнего (диаметр около 1 мм, длина около 5 мм) – достигать бронхов высшего порядка.

В проводимых процедурах в качестве источника лазерного излучения использовались полупроводниковый лазерный излучатель «Лахта Милон», а также бронховидеоскоп “Olympus” BF-160 Exera фирмы “Olympus” Medical Sistem Corp.

Таким образом, свободное размещение тонкого волоконного световода с наконечником минимальных размеров на светоизлучающем торце в инструментальный канал позволяет, максимально используя эластичность изгибаемой части бронхоскопа, обеспечить проникновение в область бронхов вплоть до девятого-одиннадцатого порядка и их облучение вместе с облучением паренхимы.

С целью разработки методики, показаний и противопоказаний к эндобронхиальной фотодинамической терапии периферических злокачественных опухолей легких метод фотодинамической терапии был применен у 12 больных периферическим раком легкого.

Исследование носило проспективный характер. Критерии включения в исследование: гистологически или цитологически подтвержденный периферический немелкоклеточный рак легкого, невозможность выполнения радикального хирургического вмешательства по причине наличия отдаленных метастазов или обширного лимфогенного метастазирования или функциональная непереносимость операции. Критерии исключения: размер опухоли

вого очага более 3,5 см в диаметре, вовлечение в первичную опухоль соседних органов (грудная стенка, диафрагма, структуры средостения), тяжелая сопутствующая патология, тяжелое общее состояние пациента.

ФДТ выполнялась по оригинальной методике. Путем тщательного изучения КТ картины определялся субсегмент, в котором локализовалась опухоль. Во время видеобронхоскопии, проводимой под местной анестезией с седацией (методика описана выше), в соответствующий субсегментарный бронх вводился гибкий световод, соединенный с источником лазерного излучения.

В период проведения ФДТ (± 4 недели) никакое другое противоопухолевое лечение больные не получали. Произведен анализ непосредственных (переносимость терапии, внутрибольничные осложнения, уменьшение размеров и степени распространения опухоли) и отдаленных (степень ответа на терапию, выживаемость, темп развития местного рецидива) результатов лечения больных, на основании чего сделан вывод о переносимости, целесообразности применения, а также уточнены показания и противопоказания к фотодинамической терапии как компоненту комбинированного лечения неоперабельного периферического рака легкого.

Плоскоклеточный рак и аденокарцинома верифицированы у 4 (33%) и 8 (67%) пациентов, соответственно. Опухоли локализовались в левом легком у 4 пациентов и у 8 – в правом легком. Размер периферической опухоли легкого колебался от 17 до 32 мм. Средний размер составил 24 мм.

Осложнений, связанных с выполнением трансбронхиальной фотодинамической терапии в течение всего времени наблюдения за пациентами, не отмечено.

Контрольная компьютерная томография грудной клетки проводилась через 28 ± 3 суток после проведения ФДТ. У 3 пациентов (25%) значимого эффекта в отношении размеров новообразования дочтичь не удалось, у этих

пациентов размер опухолевого очага составлял от 25 до 32 мм в диаметре. Уменьшение размеров новообразования вследствие лечения отмечено у 9 из 12 пациентов (75%), а у 3 из них (25%) в течение 6 мес после ФДТ диагностирована полная ремиссия первичного очага по результатам контрольных компьютерных томографий грудной клетки, причем, если в одном наблюдении пациент получал противоопухолевую терапию, начатую через месяц после сеанса ФДТ, то в остальных двух в период проведения ФДТ курсы химиотерапии были уже завершены, т. е. эффект достигнут при монотерапии ФДТ.

П р и м е р. Больная З., 48 лет, история болезни № 24294, госпитализирована в клинику госпитальной хирургии № 1 с диагнозом периферический плоскоклеточный рак верхней доли правого легкого IIIб стадии.

1 октября 2010 г. после анализа представленных компьютерных томограмм направлена на фотодинамическую терапию (рис. 5.8). При анализе компьютерных сканов врачом-рентгенологом четко локализован патологический процесс и «приводящий» бронх В^{2В}. Также указан субсегментарный бронх В^{3А}, который локализуется вблизи опухолевого поражения. Рассчитано расстояние до ее центральной части опухоли от устья заинтересованного субсегментарного бронха – 4,7 см. В представленном наблюдении предлагаемым световодным инструментом типа «Цилиндр» фирмы «Милон лазер» были канюлированы субсегментарные бронхи В^{2В} и В^{3А} соответственно.

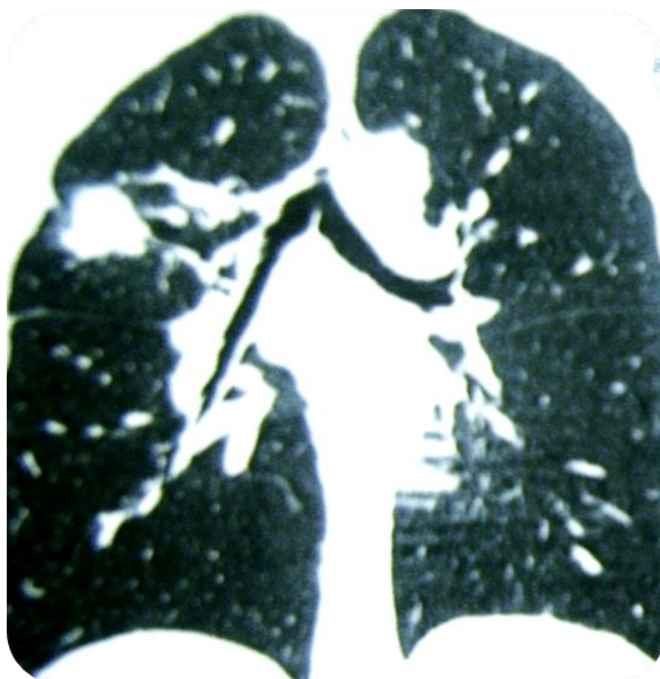


Рис. 5.8. КТ грудной клетки. Периферическая опухоль правого легкого.

Через 2,5 часа после инфузии 70,0 мг Радахлорина проведена видеобронхоскопия после введения внутримышечно за 30 минут до вмешательства одной ампулы Акупана (20 мг), нагрузочной дозы Дексдора (1 мкг/кг) внутривенно в течение 20 минут с последующим его введением путем титрования со скоростью 1–1,4 мкг/кг/час. Местная анестезия производилась раствором 2% лидокаина. Мониторинг: НАД, ЭКГ, SpO₂, ЧД. Дополнительная подача O₂ начиналась до исследования.

При видеобронхоскопии с помощью световода канюлирован субсегментарный бронх В^{2В} справа (рис. 5.9).



Рис.5.9. Предлагаемым световодным инструментом канюлирован В^{2В}.

Световодный инструмент типа «Цилиндр» проведен до 4,7 см от устья В^{2В}, после чего смещен к периферии на 1,0–1,5 мм. Включен режим лазерного облучения с длительностью импульса 150 мс с паузой 900 мс до достижения плотности энергии набранной поверхностью опухоли 50 Дж/см² (рис. 5.10).



Рис. 5.10. Облучение в процессе ФДТ.

Через 4 недели осуществлена контрольная КТ. Опухоль значительно уменьшилась в объеме (Рис. 5.11).

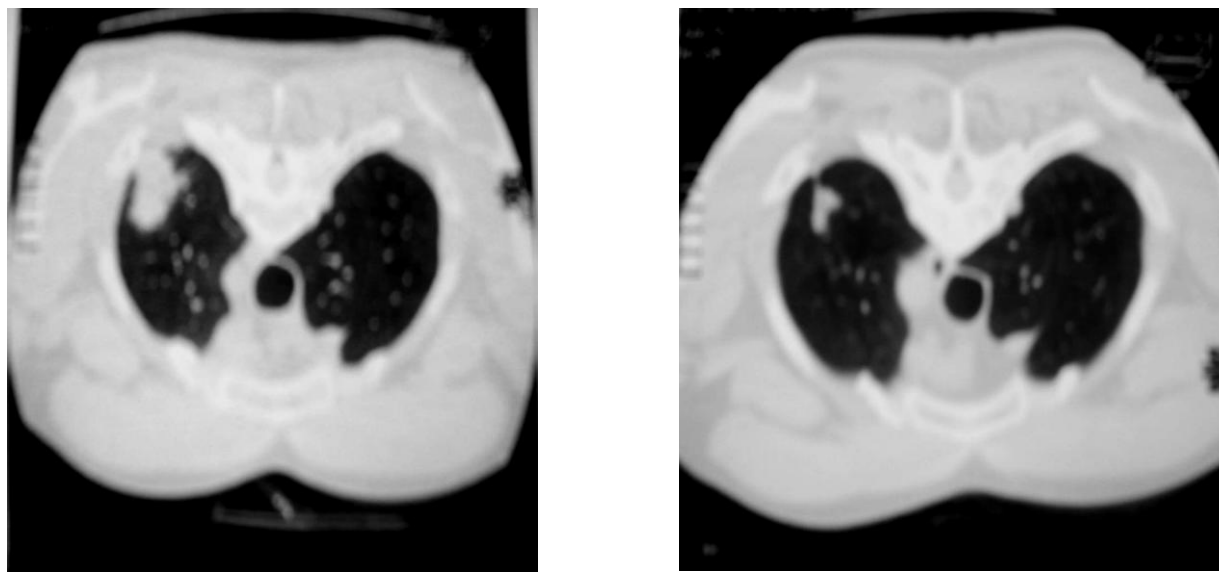


Рис 5.11. Опухоль до лечения (слева) и после лечения (справа).

В представленном клиническом наблюдении пациентка наблюдается 47 месяцев. В настоящее время отмечаются проявления лимфаденопатии, очаг верхней доли без признаков прогрессирования, назначена ПХТ.

Разработанное устройство для проведения ФДТ периферического рака легкого защищено патентом на полезную модель № 134055 от 10.10.2013 г. (см. Приложение).

Таким образом, разработана методика эндобронхиальной ФДТ периферического рака легкого и устройство для ее проведения, что позволило достичь улучшения результатов лечения этого заболевания: уменьшения в размерах опухоли у 75% больных, а у 3 пациентов из 12 (25%) – полной ремиссии.

5.3.Эндобронхиальная фотодинамическая терапия под флуоресцентным контролем: фотодинамическая тераностика

Одной из общепризнанных проблем ФДТ является отсутствие индивидуализации при ее проведении: применение всем больным одинакового количества фотосенсибилизатора, одинакового времени облучения, дозы энергии и т. д. независимо от биологических особенностей как организма больного, так и конкретной опухоли. Этим, по-видимому, можно объяснить отсутствие положительного эффекта у части больных. Необходимость персонализации проведения ФДТ связана с разной степенью кровоснабжения опухоли, разной пролиферативной активностью, разной степенью гипоксии.

Эффективность ФДТ напрямую зависит от степени накопления в опухолевой ткани фотосенсибилизатора, причем концентрация этого фотосенсибилизатора в процессе проведения ФДТ в облучаемой зоне должна снижаться, так как часть его расходуется в процессе фотохимических реакций. Степень снижения концентрации, как и возможного последующего накопления, никак в процессе проведения ФДТ не учитывается. Для обоих отечественных фотосенсибилизаторов хлоринового ряда, Фотодитазина и Радахлорина, в инструкциях к применению указано: количество вводимого вещества 1 мг на кг массы тела больного, облучение опухоли через 1,5–3 часа после окончания инфузии с плотностью энергии 150–450 Дж/см². Отмечено также, что выбор режима облучения должен осуществляться индивидуально с учетом формы и распространенности опухолевого процесса, однако не ясно, каковы критерии такой индивидуализации.

Основные условия успешности ФДТ – достаточное количество фотосенсибилизатора в опухолевой ткани, достаточное поступление кислорода, а также оптимальное количество световой энергии в процессе проведения ФДТ. Исходя из этого одним из критериев эффективности ФДТ могла бы быть степень снижения концентрации фотосенсибилизатора в облучаемом

участке патологической ткани. Представляется оптимальным регистрировать этот показатель в процессе проведения ФДТ, чтобы иметь возможность менять параметры облучения и саму методику лечебной процедуры.

Целью нашей работы явилась разработка способа индивидуализации эндобронхиальной ФДТ центрального НМКРЛ и оценка его эффективности. Предложенный способ основан на флуоресцентной диагностике степени накопления фотосенсибилизатора в опухолевой ткани и скорости его расходования в процессе проведения фотодинамической терапии.

Эндобронхиальная ФДТ проводилась 90 неоперабельным (нерезектабельным) больным центрального НМКРЛ II–IV стадий, лечившимся с января 2014 по январь 2016 г. Все пациенты давали письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Наличие немелкоклеточного рака легкого было доказано гистологически или иммуногистохимически. Пациенты распределены путем рандомизации на две группы: 45 больным исследуемой группы эндобронхиальная ФДТ проводилась по разработанной методике с флуоресцентным контролем (группа 1); 45 больным группы сравнения эндобронхиальная ФДТ проводилась по стандартной методике – зона стеноза облучалась до достижения плотности энергии 150 Дж/см², что является минимальной плотностью энергии, указанной в инструкции к фотосенсибилизатору (группа 2). Во всех наблюдениях была возможность пройти гибким бронхоскопом дистальнее зоны стеноза. Больные, у которых за зону стеноза пройти бронхоскопом не удавалось, а также те, у кого имелась клиническая необходимость экстренной реканализации бронхиального дерева, в исследование не включались. Другое эндобронхиальное лечение, кроме ФДТ, не проводилось. Все пациенты, наряду с эндобронхиальным лечением получали противоопухолевое лекарственное лечение первой или второй линии, которое, однако, не оказывало значимого влияния на эндобронхиальный компонент опухоли. По всем принципиально важным показателям группы были сопоставимы ($p > 0,05$).

В качестве ФС применялся препарат Радахлорин (производитель «Рада-Фарма», Россия), доза препарата 1,0 мг/кг массы тела больного, длительность внутривенной инфузии 30 минут. ФДТ у всех пациентов проводилась путем гибкой бронхоскопии под седацией (Дексмететомидин 1 мкг/кг массы тела). В качестве средства доставки лазерного излучения применялись световоды с цилиндрическим диффузором длиной 5 мм. Облучение осуществлялось лазером «Ляхта-Милон» производства компании «Милон лазер» (Россия) длиной волны 662 нм в импульсно-периодическом режиме со скважностью 6 (длительность импульса – 150 мс, интервал между импульсами – 900 м/с) через 2,5 часа после окончания инфузии фотосенсибилизатора. Время облучения в группе 2 рассчитывалось по формуле:

$$T=(210 \times L \times R)(W/P),$$

где T – время, минут, L – длина диффузора, см, R – расстояние от оси диффузора до поверхности опухоли, см, W – плотность энергии, Дж/см², P – мощность излучения лазера, мВт [101].

Величина плотности энергии, набираемой 1 см² поверхности опухоли за время облучения, равное 1 минуте, рассчитывалось у больных группы 1 по формуле:

$$W = 1/L \times P/200R,$$

где L – длина диффузора, см, P – мощность излучения лазера, мВт, R – расстояние от оси диффузора до поверхности опухоли, см [101].

Разработанный способ реализовался у больных группы 1 следующим образом.

Спустя 2,5 часа после окончания инфузии фотосенсибилизатора производили бронхоскопическое выявление участков, обладающих интенсивной флуоресценцией красного цвета при их освещении через световод, встроенный в бронхоскоп, фиолетовым светом длиной волны 408 нм (диагностическое освещение). Выявленные участки подвергали ФДТ, облучая их через дополнительный световод, введенный через инструментальный канал видеобронхоскопа, излучением лазера длиной волны 662 нм и мощностью в сред-

нем 720 мВт в импульсно-периодическом режиме (терапевтическое освещение). Оценивали уровень интенсивности флуоресцентного свечения красного цвета в промежутках между импульсами лазера 662 нм и при падении интенсивности этого свечения ниже обнаруживаемого глазом уровня, в среднем через 2 минуты, приостанавливали облучение участка опухолевой ткани обоими видами излучения. Через 2–2,5 минуты возобновляли освещение этого участка опухолевой ткани фиолетовым светом и при повторном возникновении флуоресцентного свечения красного цвета возобновляли импульсно-периодическое облучение лазером 662 нм, продолжая оценивать уровень интенсивности флуоресцентного свечения красного цвета. При падении интенсивности флуоресценции ниже регистрируемого глазом уровня прекращали процедуру облучения.

У всех пациентов проводился один сеанс эндобронхиальной ФДТ. Проводилось сравнение в обеих группах пациентов параметров проведения ФДТ: длительности, плотность энергии. Кроме того, сравнивались результаты контрольной бронхоскопии через 3 недели после сеанса ФДТ. Динамика бронхоскопической картины оценивалась по следующим критериям: полный регресс – полное восстановление просвета трахеи / крупных бронхов; выраженный регресс – восстановление просвета более чем на 50%; частичный регресс – уменьшение степени стеноза не более чем на 50%; отсутствие эффекта – стабильная картина или увеличение степени стеноза более. При этом с целью максимальной объективизации оценки эффекта ФДТ в обеих группах проводилась только в зоне опухолевого поражения с максимальной степенью стеноза дыхательных путей.

Характеристика больных обеих групп представлена в табл. 5.1. У большинства пациентов был плоскоклеточный рак легкого – у 82% в группе 1 и у 80% в группе 2 ($p>0,2$). III и IV стадии рака легкого диагностированы у 22 (49%) и 20 (44%) больных группы 1 и у 32 (71%) и 8 (18%) больных группы 2 соответственно. Во всех наблюдениях при бронхоскопии в зоне максимального стеноза трахеи / бронха выявлялся эндобронхиальный компонент

опухоли: экзофитный стеноз у 7 (16%) и 15 (33%) больных группы 1 и группы 2 соответственно ($p < 0,05$), смешанный экзофитный и компрессионный стеноз – у 30 (67%) и 38 (84%) больных соответственно ($p < 0,05$).

Таблица 5.1

Характеристика больных исследуемых групп

Параметр	Группа 1 (45 больных)	Группа 2 (45 больных)	Уровень p
Мужчины : женщины	35:10	33:12	–
Средний возраст	61 (33–77)	61,5 (37–80)	–
Плоскоклеточ- ный рак	37 (82%)	36 (80%)	$>0,05$
Аденокарцино- ма	6 (13%)	8 (18%)	$>0,05$
Другой НМКРЛ	2 (5%)	1 (2%)	$>0,05$
Стадия II	3 (7%)	5 (12%)	$>0,05$
Стадия III	22 (49%)	32 (71%)	$<0,05$
Стадия IV	20 (44%)	8 (18%)	$<0,01$
Экзофитный стеноз	38 (84%)	30 (67%)	$<0,05$
Смешанный стеноз	7 (16%)	15 (33%)	$<0,05$
Стеноз трахеи	1 (2%)	1 (2%)	$>0,05$
Бифуркация трахеи	16 (36%)	13 (29%)	$>0,05$
Стеноз обоих главных бронхов	3 (7%)	0	$>0,05$
Главный бронх	23 (51%)	18 (40%)	$>0,05$
Стеноз долевых бронхов	5 (11%)	13 (29%)	$<0,05$
Протяженность стеноза, см	2 (от 0,8 до 3,2)	1,4 (от 0,5 до 2,2)	–

ECOG 0	23 (51%)	19 (42%)	p>0,05
ECOG 1	16 (36%)	22 (49%)	p>0,05
ECOG 2	6 (13%)	4 (9%)	p>0,05

Поражение трахеи имелось в 17 (38%) и 14 (31%) наблюдениях в группе 1 и группе 2 соответственно; поражение главных бронхов – в 26 (58%) и 18 (40%) соответственно; поражение устья долевого бронха – в 5 (11%) и 13 (29%) соответственно. Протяженность опухолевого стеноза составляла от 0,5 до 3,2 см (в среднем 1,5 см).

Как отмечено выше, во всех наблюдениях ФДТ выполнялась в плановом порядке. Общий статус больных по классификации ECOG оценивался как 0 у 23 (51%) больных группы 1 и 19 (42%) группы 2 (p>0,05) соответственно; как 1 – у 16 (36%) и 22 (49%) больных соответственно (p>0,05).

Все пациенты хорошо перенесли процедуру эндобронхиальной ФДТ. Каких-либо осложнений зафиксировано не было, в том числе и со стороны анестезиологического обеспечения. Зона проведения ФДТ локализовалась в трахее у 1 (2%) больного группы 1 и у 1 (2%) больного группы 2 (p>0,05), в области бифуркации трахеи – у 16 (36%) и 13 (29%) больных соответственно (p=0,14), в главном бронхе у 23 (51%) и 18 (40%) больных соответственно (p=0,10), в устье долевого бронха у 5 (11%) больных группы 1 и у 13 (29%) группы 2 (p<0,05).

У больных группы 1 проведению ФДТ предшествовала флуоресцентная диагностика. Из 45 больных группы 1 у 43 (96%) имелась яркая флуоресценция в зоне опухолевого стеноза трахеи / бронхов (рис. 5.12).



Рис. 5.12. Красная флуоресценция опухоли в синем свете лазера (408 нм).

У 2 (5%) пациентов флуоресценция в зоне стеноза отсутствовала, что могло свидетельствовать об отсутствии накопления в опухолевой ткани ФС в достаточном количестве. У 4 из 45 (9%) больных группы 1 в процессе бронхоскопии и облучения фиолетовым светом лазера выявлялась флуоресценция участков слизистой, находящихся на отдалении от зоны основного опухолевого поражения, причем заподозрить наличие опухолевого поражения этих флуоресцирующих участков слизистой при исследовании в белом свете не представлялось возможным: у 2 (5%) пациентов с локализацией стеноза в главных бронхах выявлена локальная флуоресценция слизистой нижней трети трахеи; у 1 (2%) больного раком правого легкого и опухолевым стенозом трахеи отмечена флуоресценция слизистой левого главного бронха; у 1 (2%) пациента отмечена флуоресценция слизистой обоих главных бронхов и отдельных участков слизистой нескольких долевого бронхов пораженного первичным раком левого легкого. Проводилась биопсия этих флуоресцирующих участков слизистой бронхиального дерева, расположенных, как отмечено выше, на отдалении от основного опухолевого поражения. При рутинном гистологическом исследовании биоптатов во всех 4 наблюдениях диагностировано наличие злокачественной опухоли, соответствующей первичному диагнозу – плоскоклеточный рак у 3 (75%) больных и аденокарцинома – у 1 (25%) больного (рис. 5.13).

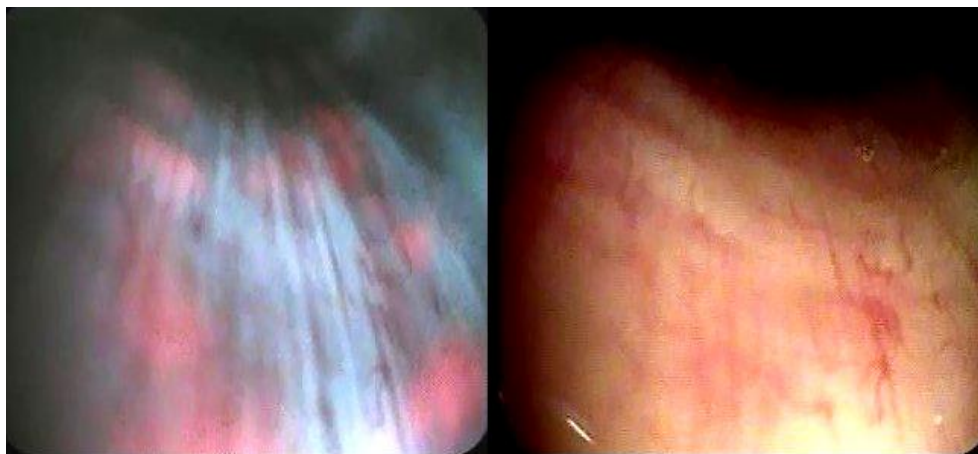


Рис. 5.13. Очаги красной флуоресценции в трахеи при основном очаге поражения правого главного бронха.

В группе 2 длительность проведения ФДТ колебалась от 530 до 840 с, составив в среднем 690 ± 65 с. Во всех наблюдениях мощность лазерного излучения составляла 720 мВт, плотность энергии – 150 Дж/см^2 . Разная длительность облучения связана с разным диаметром стенозированного участка трахеи / бронха. Чем большим было расстояние от оси световода до поверхности облучаемой опухолевой ткани, тем большим было и время облучения.

У больных группы 1 длительность первого этапа облучения в процессе проведения ФДТ до полного выгорания фотосенсибилизатора (прекращения флуоресценции) составила от 65 до 310 с (в среднем 195 ± 35 секунд) (табл. 5.2).

Таблица 5.2

Параметры проведения сеанса ФДТ у исследуемых больных

Параметр	Группа 1	Группа 2	Уровень p
Длительность облучения, с	365 ± 65	690 ± 65	0,001
Длительность сеанса ФДТ, с	470 ± 45	690 ± 65	0,002
Суммарная плотность энергии, Дж/см ²	150	95 ± 20	0,01

Затем облучение прерывалось до восстановления флуоресценции. Длительность паузы до восстановления яркости флуоресценции до исходного уровня составляла от 75 до 130 с (в среднем 105 ± 15 с). Длительность повторного облучения – от 50 до 280 с (в среднем, 170 ± 65 с). Плотность энергии за весь период проведения ФДТ составила в среднем 95 ± 20 Дж/см² (от 60 до 130 Дж/см²), что достоверно ниже, чем в группе 2 ($p=0,01$). Таким образом, средняя длительность сеанса ФДТ у больных группы 1 составила 470 ± 45 секунд, а у пациентов группы 2 – 690 ± 65 с, что примерно на 50% больше ($p < 0,01$). Общая длительность облучения достоверно ниже в группе 1 (365 ± 65 с), чем в группе 2 (690 ± 65 с), $p < 0,01$ (рис. 5.14).

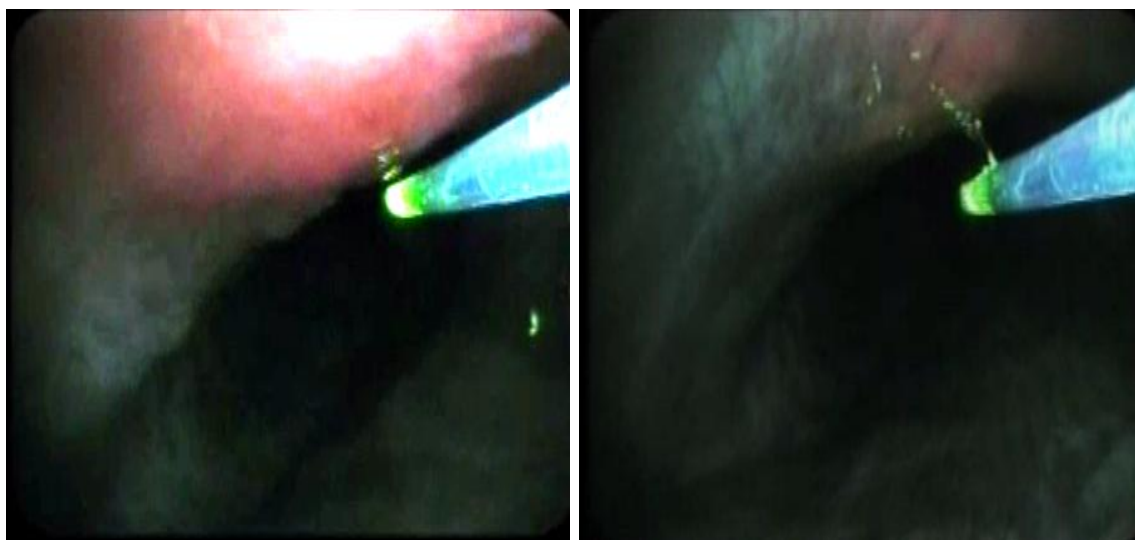


Рис. 5.14. Выгорание фотосенсибилизатора при ФДТ.

При контрольной бронхоскопии, проведенной через 3 недели после ФДТ, установлено, что в группе 1 полный эндобронхиальный регресс достигнута у 8 больных (18%), выраженный регресс – у 31 больного (70%), частичный регресс – у 4 (8%) больного и отсутствие эффекта – у 2 (4%) больного (табл. 5.3).

Результат эндобронхиальной ФДТ у исследуемых больных

Состояние	Группа 1	Группа 2	Уровень р
Полный регресс	8 (18%)	6 (13%)	>0,05
Выраженный регресс	31 (70%)	30 (68%)	>0,05
Частичный регресс	4 (8%)	8 (16%)	>0,05
Отсутствие эффекта	2 (4%)	3 (7%)	>0,05

Оба пациента, у которых эффект ФДТ отсутствовал, характеризовались отсутствием эффекта флуоресценции, что свидетельствовало о низкой концентрации фотосенсибилизатора в опухолевой ткани.

В группе 2 полный регресс имел место у 6 (13%) пациентов, выраженный регресс – у 30 (68%) больных, частичный регресс – у 8 (16%) больных, отсутствие эффекта – у 3 (7%) больных. Разница в результатах лечения больных двух групп статистически недостоверна.

Метод ФДТ злокачественных новообразований привлекает все большее внимание специалистов в связи с целым рядом преимуществ: возможностью проведения лечения пациентам, которым другое специальное противоопухолевое лечение противопоказано; минимальной частотой осложнений; малой инвазивностью процедуры; относительной дешевизной; простотой методики. Теоретически если фотосенсибилизатор накопился в опухолевой ткани в достаточном количестве, к этой ткани удалось подвести излучение лазера соответствующей длины волны и энергии и есть поступление кислорода, должен возникнуть лечебный эффект. На практике же оказывается, что у, казалось бы, одинаковых пациентов результаты лечения оказываются разными – от полной ремиссии после одного сеанса ФДТ до полного отсутствия эффекта. Причем прогнозировать степень эффективности ФДТ удается далеко не всегда, а такие параметры опухоли, как размер, степень стеноза полого органа, протяженность стеноза, могут не влиять на результат лечения. Сегодняшняя

практика применения ФДТ в онкопульмонологии базируется на опыте, полученном при лечении опухолей других локализаций, лечение проводится по единым шаблонам, не предусматривая ее оптимизацию под индивидуальные особенности пациента. Именно попытка персонализировать проведение ФДТ, привести методику проведения ФДТ в соответствие особенностям конкретной опухоли конкретного больного и явилась целью настоящей работы.

Усилия авторов работы были направлены на поиск возможностей флуоресцентной визуализации для контроля эффективности фотодинамического воздействия в реальном времени, когда уровень накопления фотосенсибилизатора в опухоли мог бы использоваться не только как лечебный, но и как диагностический критерий. Сама по себе флуоресцентная диагностика опухолей, в том числе и поражающих дыхательные пути, известна и применяется достаточно широко. Однако в научной медицинской литературе обнаружено только одно исследование, позволяющее объединить диагностическую флуоресцентную информацию с ФДТ.

Японские авторы Усуда (Usuda) и др. в 2010 г. предложили проводить уточнение границ злокачественных образований в трахее/бронхах после введения пациенту ФС путем наблюдения флуоресцентного свечения красного цвета при освещении этих образований фиолетовым светом в области 398–410 нм [352]. Выявленные участки подвергали фотодинамической деструкции излучением лазера длиной волны 660–665 нм. Недостатком этого метода является отсутствие влияния результатов флуоресцентной диагностики на длительность и методику проведения фотодинамической терапии из-за отсутствия информации о состоянии обрабатываемой ткани в течение самой процедуры.

Усовершенствованный нами способ позволяет, как определить точную зону облучения бронхиального дерева, так и контролировать дозировку световой энергии. Он предполагает использование двух длин излучения, соответствующих максимумам поглощения фотосенсибилизатора хлоринового ряда, в областях 398–410 и 660–665 нм. Освещение низкоэнергетическим

фиолетовым светом длиной волны 408 нм используется в качестве диагностического. Оно позволяет возбуждать красную флуоресценцию в ткани с повышенной концентрацией фотосенсибилизатора. Это обеспечивает возможность наблюдения опухоли с высоким цветовым контрастом, что облегчает процесс контроля эффективности облучения по исчезновению красного свечения в результате фотовыгорания. Облучение светом с длиной волны 662 нм используется для терапевтического воздействия. Это излучение проникает в ткань на большую глубину, чем фиолетовые лучи (до 10 мм против 0,5 мм), что способствует большей деструкции этой ткани при ФДТ.

Контроль результата лечения по степени снижения интенсивности флуоресценции производится в процессе проведения ФДТ, что позволяет существенно уменьшить длительность облучения по сравнению с традиционной методикой (в среднем с 690 ± 65 до 470 ± 45 с, $p=0,002$). Более того, если перед проведением сеанса ФДТ установлено, что флуоресценция патологического очага отсутствует, т. е. фотосенсибилизатор, вероятнее всего, не накопился в опухолевой ткани в достаточном количестве, ФДТ такому пациенту можно не проводить, так как эффект будет отсутствовать. Именно такую картину мы наблюдали у 2 пациентов группы 1, у которых отсутствие флуоресценции сопровождалось и отсутствием лечебного эффекта ФДТ.

В обильно кровоснабжаемой патологической ткани концентрация фотосенсибилизатора восстанавливается достаточно быстро, о чем будет свидетельствовать высокий уровень флуоресцентного свечения красного цвета, и продолжение проведения фотодинамической терапии приведет к еще большему разрушению опухоли. При плохо развитой сосудистой сети в опухоли длительное проведение фотодинамической терапии, напротив, лишено смысла, так как поступление в зону облучения новых молекул фотосенсибилизатора является недостаточным. Прерывание процедуры облучения на 1–3 минуты зоны терапевтического воздействия является необходимым для накопления терапевтической дозы фотосенсибилизатора в облучаемой патологической ткани, что регистрируется по возобновлению флуоресцентного свечения

красного цвета. В этом случае повторное проведение облучения диодным лазером приводит к более полному лечебному воздействию на патологическую ткань. Таким образом достигается индивидуализация проведения фотодинамической терапии в зависимости от биологических особенностей опухоли в каждом конкретном клиническом случае.

Предлагаемый авторами метод флуоресцентного контроля эффективности ФДТ позволяет совместить в рамках одной процедуры и диагностический, и лечебный компоненты, причем параметры лечебного воздействия корректируются в реальном времени в зависимости от получаемой диагностической информации (рис. 5.15).



Рис. 5.15. Флуоресцентный контроль эффективности ФДТ.

Период получения диагностической информации имеет значительно больший временной интервал, что позволяет осуществить поиск очагов флуоресценции. Так, забор сыворотки крови у пациента через 5 часов показывает наличие красной флуоресценции (рис. 5.16).

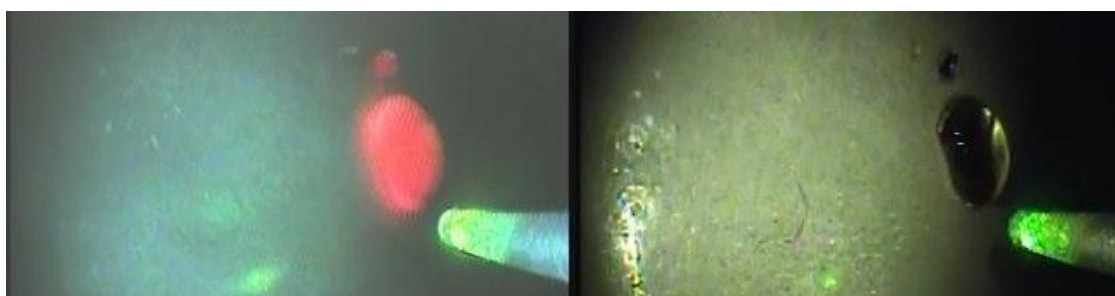


Рис. 5.16. Красная флуоресценция сыворотки через 5 часов после введения фотосенсибилизатора.

Такой подход, новый для современной медицины, может рассматриваться как вариант *тераностики* (*терапия + диагностика*; термин предложен применительно к лекарственным препаратам, которые являются одновременно и терапевтическим агентом, и средством ранней диагностики) и называться *фотодинамической тераностикой*.

Разработанный нами способ ФДТ и контроля ее эффективности защищен патентом на изобретение № 2576823 от 10.02.2016 г. (см. Приложение).

Разработанный способ флуоресцентного контроля эффективности ФДТ (фотодинамической тераностики) позволяет оптимизировать и персонализировать методику проведения ФДТ, а также выделить группу больных с отсутствием флуоресценции опухолевой ткани, которым проведение фотодинамической терапии нецелесообразно.

Глава 6. Аргонолазерная абляция – новый метод реканализации дыхательных путей при опухолевых стенозах

Одним из актуальных вопросов современной онкологии является паллиативная помощь больным, излечение которых невозможно или мало ожидается. Применительно к раку легкого этот вопрос остро встает при стенозировании опухолевой тканью крупных дыхательных путей – трахеи и главных бронхов, когда сужение просвета приводит к развитию дыхательной недостаточности. Нередко приходится сталкиваться с клиническими ситуациями, когда проводимое противоопухолевое лечение (например, химиотерапия) приводят к существенной ремиссии заболевания, однако сохраняется или прогрессирует одышка, связанная с нарушением проходимости трахеи / бронхов. Именно в таких наблюдениях на первый план выходит необходимость паллиативного эндобронхиального лечения, направленного на купирование тягостных симптомов дыхательной недостаточности.

Существующие методы реканализации трахеи и бронхов при их опухолевых стенозах нельзя назвать абсолютно удовлетворяющими потребности врачей и пациентов. Так, получающая все большее распространение фотодинамическая терапия характеризуется отсроченным эффектом. Брахитерапия сопровождается большим числом осложнений и также не приводит к быстрому улучшению состояния больных. Эндопротезирование трахеи и крупных бронхов выполнимо далеко не всегда, требует наличия стентов разного диаметра и длины. Аргоноплазменная коагуляция сопровождается очень медленной деструкцией опухолевых масс и для реканализации при протяженных стенозах применима мало.

Наибольшее распространение для быстрого восстановления просвета дыхательных путей при экзофитных и смешанных стенозах во всем мире получила высокоэнергетическая лазерная деструкция опухолевой ткани. После создания Т. Майманом (Maiman) первого рубинового лазера, работающего в

оптическом диапазоне, начались интенсивные исследования взаимодействия лазерного излучения с тканями. В 1976 г. Р. Г. Лафорет (Laforet) и др. впервые сообщили об эндобронхиальных лазерных вмешательствах при опухолях трахеи [245].

Для лазерного излучения характерны: монохроматичность, высокоэффективная температура, острая направленность, благодаря чему удается концентрировать на значительных расстояниях большую энергию и мощность, возможность варьировать режимы излучения, наконец, когерентность и поляризация. Уникальное сочетание этих свойств позволяет реализовать различные механизмы взаимодействия: плазмообразование, абляцию, испарение, плавление, нагрев. Всякий раз, когда лазеры используются для фотодеструкции, выходная мощность может быть в диапазоне от 15 до 100 Вт. Взаимодействие луча лазера и опухолевой ткани зависят от поглощающих характеристик самой опухолевой ткани, выходной мощности лазера, расстояния между кварцевым световодом и тканью, а также углом воздействия на опухоль. Несмотря на отсутствие рандомизированных контролируемых исследований, многие авторы описали успешные результаты лазерной фотодеструкции. Самое крупное исследование из известных в литературных источниках принадлежит С. Кавальере (Cavaliere) и др. (1996 г.), где сообщили о положительных результатах в 93% наблюдений из 1838 пациентов [161]. Лазерная фотодеструкция может быть объединена с лучевой терапией, химиотерапией, эндопротезированием.

Считается, что лазерная фотодеструкция относительно безопасна в руках опытного врача, однако осложнения наблюдаются в среднем до 3% случаев. Сразу следует отметить, что эндоскопическая лазерная фотодеструкция не рекомендуется, если опухоль локализуется в непосредственной близости от пищевода или легочной артерии, лазерное воздействие следует проводить с особой осторожностью из-за опасности развития грозных осложнений. К сожалению, степень разрушения тканей не может быть точно оценена по внешнему виду ее поверхности, поэтому оператор должен быть крайне осто-

рожен, направляя лазерный луч параллельно стенке бронха, по краю опухоли, чтобы избежать столь грозного осложнения, как перфорация. При излучении лазера температура на поверхности опухоли повышается до 300⁰С. Вследствие такого значительного нагревания происходит быстрое закипание и испарение жидких субстанций облучаемых тканей с образованием паров и дыма. При этом на ограниченном участке зоны воздействия отмечается неконтролируемое горение тканей (карбонизация) и связанное с этим рассеивание излучения, которое ведет к повреждению интактных окружающих тканей, что в свою очередь может привести к перфорации. Коагулирующий эффект лазерного излучения при наличии обильного кровоснабжения опухолевой ткани в результате неконтролируемой карбонизации также может вызвать профузное кровотечение. Продукты горения тканей, выделяемый пар адсорбируются на рабочей части световодного инструмента, а наличие кислорода в воздушной смеси неминуемо ведет к обугливанию торца световода и делает процедуру затяжной и слабо контролируемой.

Нашей целью стала разработка метода лазерной реканализации дыхательных путей при их опухолевых стенозах, который позволил бы быстро восстановить просвет и при этом не характеризовался бы недостатками традиционного высокоэнергетического лазерного воздействия.

Суть нашего предложения заключается в оптимизации условий проведения лазерной абляции новообразований трахеи и крупных бронхов, а именно в предотвращении обугливания тканей, неконтролируемой карбонизации, задымления области воздействия, рассеивания излучения. Результатом такой оптимизации явится контролируемая и эффективная реканализация.

Нами предложено проводить лазерное воздействие в среде газа, не поддерживающего горение, например, аргона. Разработано устройство для реализации этого метода. Путем ряда экспериментальных исследований выбраны наиболее удобные параметры лазерного воздействия, а также скорость подачи аргона.

В клинической практике проводили эндоскопическое облучение опухолевой ткани лазерным излучением с длиной волны 1,06 нм, при этом в зону лазерного воздействия подавалась струя аргона с интенсивностью подачи 0,6–1,6 л/мин, а облучение стенозирующего образования проводили при плотности мощности 15–18 Вт/см² до эффекта «бледной гиперемии» (окрашивания опухолевой ткани в бледно-серый цвет). Морфологическое исследование тканей, произведенное сразу же после осуществления воздействия лазерного излучения в среде газа аргона, показало тотальный некроз ткани с разрушением сосудов (рис. 6.1).

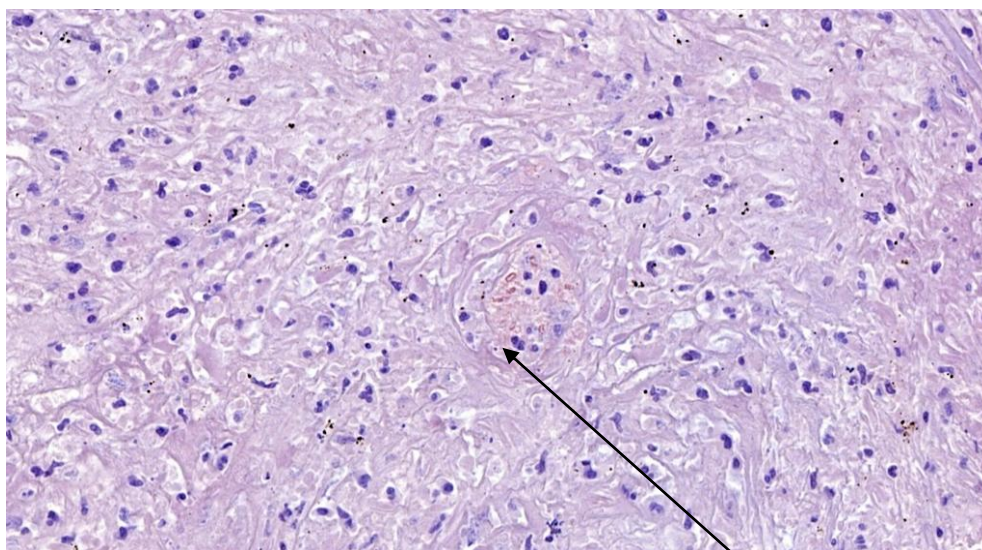


Рис. 6.1. Тотальный некроз ткани с разрушением стенки сосудов.

В качестве источника излучения использовался полупроводниковый лазер «Лахта Милон», а в качестве источника газа, не поддерживающего горение, – блок контроля и управления объемом и скоростью подачи инертного газа аргона “Bowa ARC-300”. Эластичная трубка с помещенным в нее световодом размещалась в инструментальном канале тубуса видеоэндоскопа “Olympus”, на мониторе которого велось наблюдение за состоянием зоны абляции. Разработанный способ назван аргонолазерной абляцией (АЛА).

Разработанное устройство представлено на рис. 6.2. К лазерному излучателю 1 подсоединяли световод 2 соответствующего диаметра. Гибкий га-

зопровод 3 соединялся с источником аргона 4. В гибкий газопровод 3 устанавливали световод 2 с возможностью его продольного перемещения. Газопровод 3 продували газом при минимальной интенсивности его подачи. Затем продув приостанавливали и газопровод 3 со световодом 2 проводили в инструментальный канал 4 заранее введенного в полый орган тубуса 5 видеоэндоскопа. При этом дистальный конец газопровода 3 и световода 2 устанавливали на расстоянии 3–7 мм от поверхности стенозирующего образования. Подачей газа с интенсивностью до 1,0 л/мин в течение 2–3 с по газопроводу 3 из области абляции вытеснялся воздух с кислородом, затем включали лазерный излучатель 1. Абляцию каждой зоны, начиная с проксимальной части образования и переходя к следующей, проводили поэтапно при различной мощности излучения, дозируя ее в пределах плотности мощности облучения 15–17–20 Вт/см². Интенсивность обдува при необходимости увеличивали до 1,6 л/мин.

Наблюдая за состоянием облучаемой зоны на мониторе видеоэндоскопа, проводили поэтапную процедуру абляции каждой из зон вплоть до основания стенозирующего образования. При абляции рыхлых опухолевых образований с усиленной сосудистой сетью начальная плотность мощности облучения составляла 15 Вт/см². При абляции опухолевых образований с макроскопическими признаками плотно-эластичного строения начальная плотность мощности облучения составляла 18–20 Вт/см², а при абляции грануляционного образования плотность мощности облучения составляла 15 Вт/см².

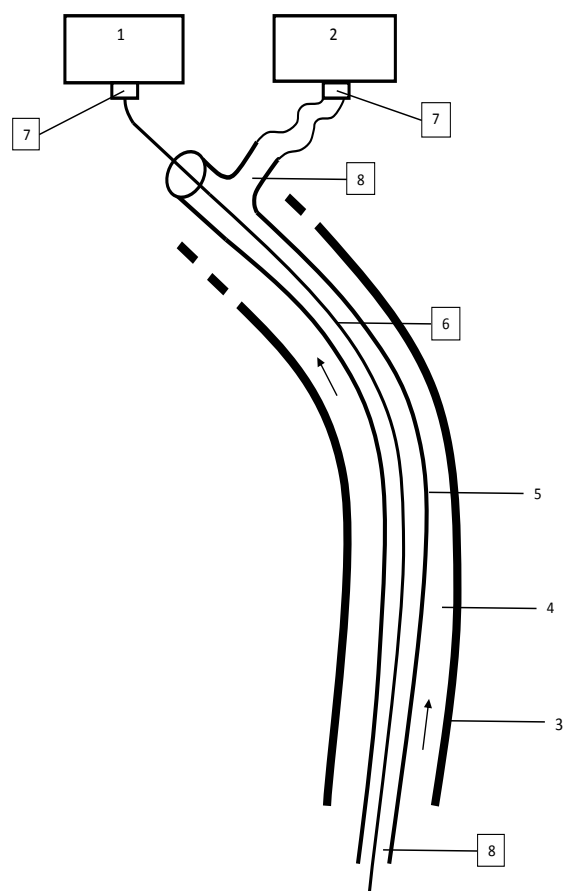


Рис. 6.2. Схема устройства для проведения аргонлазерной абляции (АЛА).

Проведено сравнение результатов лечения двух групп больных с 2011 по 2015 г.: в группе 1 проводилась АЛА экзофитных новообразований трахеи и крупных бронхов; в группе 2 реканализация опухолевых стенозов осуществлялась путем применения традиционного высокоэнергетического лазерного воздействия (лазерная фотодеструкция – ЛФД).

У больных группы 2 патологическую ткань удаляли с использованием высокоэнергетического полупроводникового лазера фирмы «Квалитек» излучением с длиной волны 970 нм, максимальная выходная мощность 60 Вт. Волоконный световод типа «оголенный наконечник» фирмы «Полироник» проводили через инструментальный канал видеобронхоскопа BF-160 фирмы «Olympus» или через ригидный бронхоскоп по специальному направителю.

У всех пациентов лазерной воздействию на опухолевую ткань осуществлялось под контролем видеобронхоскопа с использованием контролируемой

седации (Дексмететомидин в дозе 1 мкг/кг массы тела). Проводилось сравнение параметров проведения лазерного воздействия в обеих группах пациентов. Кроме того, сравнивались результаты контрольной бронхоскопии через 3–5 суток после сеанса эндобронхиального высокоэнергетического лазерного воздействия. При необходимости сеансы АЛА и ЛФД повторялись.

Статистическая обработка результатов проводилась с применением методов, описанных в разделе 2.4.

АЛА проведена 46 больным, ЛФД – 17 больным. У всех пациентов патоморфологически диагностирован немелкоклеточный рак легкого. Характеристика больных обеих групп представлена в табл. 6.1.

46 пациентов группы 1 были в возрасте от 37 до 82 лет, 31 мужчина и 15 женщин. 17 больных группы 2 были в возрасте от 41 до 79 лет, 11 мужчин и 6 женщин.

Таблица 1

Характеристика больных исследуемых групп

Пациент	Группа 1 (АЛА, 46 больных)	Группа 2 (ЛФД, 17больных)	Уровень р
Мужчины : женщины	31:15	11:6	–
Средний возраст	59,5 (37–82)	60 (41–79)	–
Плоскоклеточный рак	38 (82%)	13 (80%)	0,19
Аденокарцинома	6 (13%)	3 (18%)	0,28
Другой НМКРЛ	2 (5%)	1 (2%)	0,44
Стадия II	4 (9%)	2 (11%)	0,33
Стадия III	25 (54%)	9 (53%)	0,22
Стадия IV	17 (37%)	6 (35%)	0,23
Экзофитный стеноз	31 (67%)	14 (82%)	0,13
Смешанный стеноз	15 (33%)	3 (18%)	0,13
Стеноз трахеи	9 (20%)	6 (35%)	0,11
Главный бронх	11 (24%)	7 (41%)	0,10
Долевых бронхов	21 (46%)	4 (24%)	0,07
Сегментарных бронхов	5 (11%)	–	0,20
Протяженность стеноза (см)	2 (от 0,8 до 3,2)	1,4 (от 0,5 до 2,2)	–
ECOG 0	23 (51%)	7 (42%)	0,19
ECOG 1	17 (36%)	8 (49%)	0,17
ECOG 2	6 (13%)	2 (9%)	0,33

По принципиально важным показателям группы были сопоставимы ($p>0,05$). У большинства пациентов имелся плоскоклеточный рак легкого, у 82% в группе 1 и у 80% в группе 2 ($p=0,19$). III и IV стадии рака легкого диагностированы у 25 (54%) и 17 (37%) больных группы 1 и у 9 (53%) и 6 (35%) больных группы 2 соответственно. Во всех наблюдениях при бронхоскопии в зоне максимального стеноза трахеи / бронха выявлялся эндобронхиальный компонент опухоли – экзофитный стеноз имел место у 31 (67%) и 14 (82%) больных группы 1 и группы 2 соответственно ($p=0,13$), смешанный (экзофитный и компрессионный) стеноз у 15 (33%) и 3 (18%) больных соответственно ($p=0,13$).

Поражение трахеи имелось в 9 (20%) и 6 (35%) наблюдениях в группе 1 и группе 2 соответственно ($p=0,11$); поражение главных бронхов – в 11 (24%) и 7 (41%) соответственно ($p=0,10$); поражение устья долевых бронхов – у 21 (46%) и 4 (24%) соответственно ($p=0,07$), и сегментарных бронхов – у 5 (11%) только в группе 1 ($p=0,20$). Протяженность опухолевого стеноза составляла от 0,5 до 3,2 см (в среднем 1,5 см).

В 58 наблюдениях (92%) лазерное воздействие выполнялась в плановом и отсроченном порядке, а в 5 (8%) – в экстренном в связи с быстрым нарастанием острой дыхательной недостаточности. Общий статус больных по классификации ECOG оценивался как 0 у 23 (51%) больных группы 1 и 7 (42%) группы 2 соответственно ($p=0,19$); как 1 – у 17 (36%) и 8 (49%) больных соответственно ($p=0,17$); как 2 – у 6 (13%) и 2 (9%) больных соответственно ($p=0,33$).

АЛА в условиях локального вытеснения воздушной смеси, содержащей кислород, на инертный газ аргон (от 0,6 до 1,6 л/мин) позволяет сохранить «операционное поле» хорошо контролируемым визуально, точно выполнять намеченный план эндобронхиального вмешательства. Наблюдая за состоянием облучаемой зоны на мониторе видеоэндоскопа, проводили поэтапную процедуру абляции каждой из зон вплоть до основания стенозирующего образования. При наличии патологического образования «средней плотности»

и до 1,0 см в диаметре метод АЛА позволял добиться планируемого результата, достижения полной реканализации за одно эндобронхиальное оперативное вмешательство, в 13 (28%) наблюдений. При патологическом образовании более 1,0 см в диаметре операция занимала больше времени, но длительность ее не превышала 30 минут. Во всех наблюдениях у больных группы 1 достигнута полная или частичная ремиссия после одного сеанса АЛА. При частичной ремиссии осуществлялась повторная АЛА на 5-е сутки после первой операции, и только в 5 наблюдениях (11%) полной ремиссии удалось добиться лишь после трех эндобронхиальных вмешательств.

Ни в одном наблюдении у больных группы 1 не отмечено ухудшения состояния после АЛА. Более того, общее состояние пациентов, показатели сердечно-сосудистой и дыхательной систем улучшались уже при частичной реканализации (100% всех процедур), а также в результате санации дистальных отделов (за опухолью) трахеобронхиального дерева от застойного содержимого и при применении лекарственной терапии в первые часы после эндобронхиального вмешательства, в том числе муколитической и бронходилатационной.

При проведении АЛА следует обратить внимание на скорость и объем подачи инертного газа аргона, так как отмечено, что последний вытесняет необходимый для оксигенации кислород и обладает легким наркотическим действием. В связи с этим контроль SpO_2 при анестезиологическом обеспечении является важным и одним из определяющих моментов успеха проведения процедуры.

В отличие от АЛА, лазерная фотодеструкция не проводилась пациентам с поражением устьев сегментарных бронхов, так как в результате задымления операционного поля было трудно контролировать направление высокоэнергетического излучения лазера (рис. 6.3) .



Рис. 6.3. Продукты горения закрывают операционное поле.

Неконтролируемая карбонизация (горение) не могла предотвратить теплового поражения интактных тканей сегментарного бронха (рис. 6.4).



Рис. 6.4. Неконтролируемая карбонизация.

К тому же продукты неконтролируемого горения тканей адсорбировались на рабочей части световолоконного инструмента, вызывая обугливание его дистальной части в среднем каждые 1,5–3,0 минуты (в зависимости от плотности энергии и расстояния до патологического очага воздействия), что требовало приостановления операции и «зачищения» разрушенного волокна у 15 пациентов (88%). В этой группе больных план операции удалось реализовать только в 3 наблюдениях (18%). В 2 наблюдениях (12%) в результате

слабо контролируемой карбонизации и коагулирующего эффекта в отношении крупных сосудов (в диаметре более 1,0 мм) из опухоли главного бронха развилось интенсивное кровотечение, которое потребовало дополнительных эндобронхиальных вмешательств и интубации трахеи. В нашей работе мы не наблюдали, но в литературе описаны случаи возгорания воздушной смеси во время ЛФД с термическим поражением паренхимы легких и высокой частотой летальных исходов. В связи с тем, что глубину теплового поражения тканей нельзя убедительно контролировать, при смешанной форме роста опухоли применение ЛФД считается нецелесообразным и даже опасным в связи с высоким риском развития перфорации.

Плотность энергии за весь период проведения АЛА составила в среднем, 18 Вт что достоверно ниже, чем в группе 2 – 55 Вт ($p < 0,01$), средняя длительность сеанса АЛА у больных группы 1 составила 420 с (от 340 до 500 с), а у пациентов с ЛФД группы 2 – 2100 с (от 900 до 3300 с), что примерно в 5 раз больше ($p < 0,01$).

При контрольной бронхоскопии, проводимой через 5 суток после лазерного воздействия, установлено, что в группе 1 полный эндобронхиальный регресс достигнут у 13 больных (28%), выраженный регресс – у 23 больных (50%). В группе 2 полный регресс был достигнут у 1 пациента (6%), выраженный регресс – у 15 (88%), частичный регресс – у 1 больного (6%) (табл. 6.2).

Таблица 2

Результат эндобронхиальной лазерной хирургии

Степень ремиссии	Группа 1	Группа 2	Уровень р
Полный регресс	13 (28%)	1 (6%)	0,046
Выраженный регресс	33 (72%)	15 (88%)	0,11
Частичный регресс	–	1 (6%)	0,27
Отсутствие эффекта	–	–	

Сравнение характеристик выживаемости пациентов групп 1 и 2 показало, что при АЛА мы имели достоверно ($p < 0,05$) лучший результат. Это наглядно представлено на рис. 6.5.

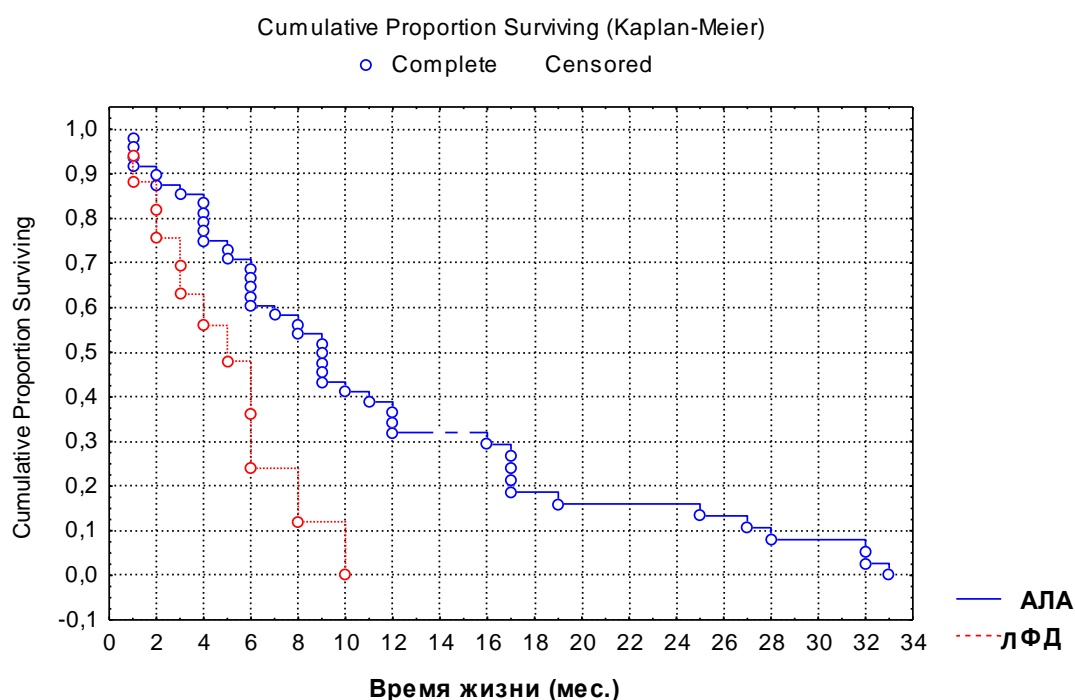


Рис. 6.5. Кривые выживаемости при АЛА и ЛФД.

Клиническое наблюдение. Больной Б., 71 года, находился на лечении в ПСПбГМУ с жалобами на повышение температуры до 38–39°C, одышку при умеренной физической нагрузке (подъем по лестнице на первый этаж), слабость, кашель с гнойной мокротой.

Клинический диагноз: центральный плоскоклеточный рак левого главного бронха T4N2M1 (IV) степени; метастатическое поражение внутригрудных лимфоузлов, легких; анемия I степени; ДН II степени.

Видеобронхоскопия проводилась в условиях управляемой седации и дополнялась местной анестезией 2%-ным раствором лидокаина. Установлено, что левый главный бронх стенозирован объемным образованием, из-под которого поступает вязкая слизисто-гнойная мокрота (рис. 6.6).



Рис. 6.6. Опухоль левого главного бронха.

Выполнена эндобронхиальная аргонолазерная абляция предлагаемым способом с плотностью мощности облучения 17–18 Вт/см² в условиях подачи газа аргона в объеме 0,6–1,4 л/мин до достижения эффекта «бледной гиперемии» опухолевой ткани (рис. 6.7).



Рис. 6.7. «Бледная гиперемия» опухолевой ткани.

Проведен эндобронхиальный лаваж физиологическим раствором. Назначена инфузионная терапия, антибиотики. Через двое суток состояние больного существенно улучшилось, купированы признаки дыхательной недостаточности, интоксикации. На 5-е сутки после АЛА проведена видео-

бронхоскопия. Эндобронхиально отмечалась положительная динамика в виде уменьшения опухолевой массы. Главный бронх сужен по правой боковой стенке на 1/3 диаметра за счет опухолевой ткани при сохранении адекватной вентиляции верхнедолевого и базальной группы нижней долей. Выполнена эндобронхиальная АЛА с плотностью мощности облучения 15–17 Вт/см² в условиях подачи газа аргона в объеме 0,6–1,0 л/мин. При контрольной бронхоскопии еще через 5 суток – полное восстановление просвета левого главного бронха. Состояние пациента удовлетворительное, температура тела нормализовалась, отмечает облегчение дыхания, одышка при подъеме по лестнице на 3-й этаж не развивается.

При контрольной видеобронхоскопии через три недели в основании опухоли – рубцово-измененные ткани с единичными очагами патологических (опухолевых) изменений, подтвержденными результатами биопсии (рис. 6.8).

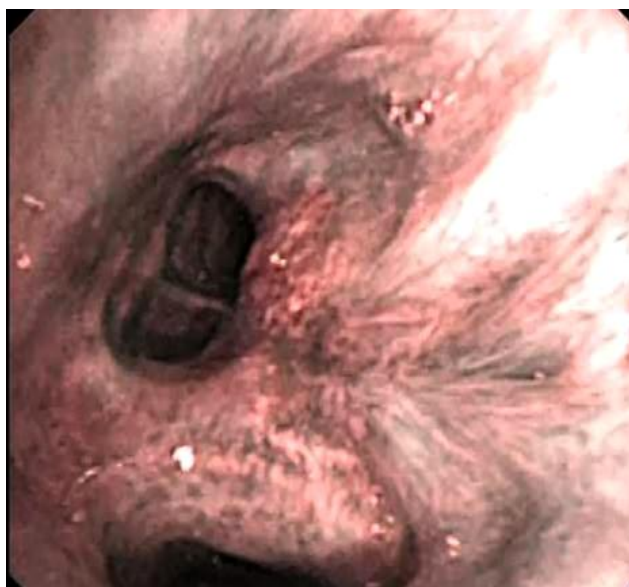


Рис. 6.8. Основание опухоли в режиме NBI.

Проведена фотодинамическая терапия (ФДТ) в режиме импульсно-периодического лазерного облучения.

Основной задачей, на решение которой направлено настоящее исследование, является реализация проведения эффективной, удобной и безопасной лазерной деструкции стенозирующих просвет трахеи и бронхов образований.

Поставленная задача решалась путем доставки излучения к зоне абляции и подачи к ней газа, не поддерживающего горения.

Обеспечение режима оптимального проведения операции складывается из двух факторов. С одной стороны, необходимо создать среду, не поддерживающую горение, а с другой – обеспечить удобство манипуляций. Очевидные преимущества проведения лазерной обработки биоткани в среде с не поддерживающим горение газом благодаря исключению образования дыма и особенно карбонизации ткани делает возможным проведение успешных операций в полых органах. Однако, в отличие от открытого пространства, где газ, не поддерживающий горения, можно подавать с большой интенсивностью, в случае полых органов это чревато развитием осложнений, связанных с излишней концентрацией газа, в частности, с перерастяжением их стенок. В связи с этим абляцию образований в полых органах необходимо проводить в режиме подачи газа с интенсивностью не более 1,6 л/мин. В то же время для исключения появления даже незначительных признаков обугливания и задымления кроме ограничения плотности энергии облучения зоны абляции, средство доставки излучения и газа продувается газом, не поддерживающим горения, до введения в тубус видеоэндоскопа, а из области абляции за 2 с перед облучением вытесняется воздух с кислородом подачей этого газа с минимальной интенсивностью в 0,6 л/мин.

Управление плотностью энергии облучения зоны абляции возможно не только изменением мощности излучения лазера, но и, благодаря независимости движения световода внутри эластичной трубки, изменением расстояния от дистального конца световода до поверхности зоны абляции. Изменение мощности излучения лазера в пределах от 15 до 20 Вт в сочетании с возможностью менять расстояние до облучаемой поверхности от 1 до 3 мм обеспечивает достаточно малое приращение плотности энергии облучения, что необходимо для осторожного проведения процедуры лечения опухолевых образований в проекции крупных кровеносных сосудов и с целью сведения к минимуму вероятности перфорации стенки полого органа. Кроме того, ис-

ключение касания зоны абляции дистальным концом световода, отсутствие продуктов горения ткани (задымления) и, как следствие, отсутствие адсорбции на рабочем инструменте, определяет возможность проведения операции любой продолжительности, так как дистальный конец световода остается чистым, а пятно облучения зоны абляции может меняться в зависимости от указанного расстояния и апертуры световода, толщина которого в пределах 150–600 мкм подбирается в зависимости от вида полости и характера образования в ней.

Высокий клинический уровень способа и устройства подтверждается тем, что в результате их применения становится возможным проведение эндоскопических операций по деструкции стенозирующих полых органов образований с одновременным достижением режущего и кровоостанавливающего эффектов, без проявлений неконтролируемой карбонизации интактных тканей, при обеспечении оптимальных условий проведения операций и минимизации осложнений.

Использование АЛА позволяет существенно расширить контингент больных, которым может быть проведена эндобронхиальная и внутрипросветная лазерная абляция в условиях повышенного содержания инертного газа аргона благодаря подаче последнего непосредственно к зоне операции, снизить количество осложнений и обеспечить быстрое и полное восстановление функции органа, уменьшение интоксикации, улучшения качества и продолжительности жизни.

Разработанный способ абляции образований, стенозирующих просвет дыхательных путей, защищен патентом на изобретение № 2531974 от 02.09.2014 г. (см. Приложение).

Таким образом, метод эндобронхиальной аргонолазерной абляции позволяет удалять экзофитный компонент опухоли в более благоприятных по сравнению с традиционным высокоэнергетическим лазерным воздействием условиях, а именно, предотвращает обугливание тканей, задымление области воздействия, исключает неконтролируемую карбонизацию и способствует существенному снижению частоты осложнений.

Глава 7. Комбинированное хирургическое лечение местнораспространенного НМКРЛ с применением ФДТ

Как известно, в большинстве наблюдений у больных НМКРЛ только радикальное хирургическое вмешательство позволяет рассчитывать на излечение. К сожалению, на момент диагностики у большинства больных обнаруживается рак III или IV стадии заболевания, при которых возможности хирургического метода лечения не могут быть реализованы в полной мере. Актуальным остается вопрос увеличения числа пациентов, которые могут быть оперированы радикально.

Одним из путей решения этой проблемы является предоперационное лечение. С 1990-х годов множество исследований неoadъювантной (предоперационной) химиотерапии представили небольшое улучшение выживаемости по сравнению с только хирургическим лечением. Однако убедительных сведений о том, что в результате проведения предоперационной химиотерапии нерезектабельная или неоперабельная (по функциональным соображениям) опухоль может стать резектабельной или операбельной, до настоящего времени нет. А именно эти вопросы являются принципиально важными с точки зрения хирургов.

В двух исследованиях из Японии и одном из США на очень небольшом клиническом материале показано, что предоперационная фотодинамическая терапия (ФДТ) может повысить операбельность путем уменьшения объема резекции. Однако достоверность полученных результатов, особенно с точки зрения радикальности операций, вызывает сомнения.

ФДТ основана на свойстве фотосенсибилизаторов избирательно накапливаться в опухолевой ткани. Последующее облучение патологического очага светом, имеющим длину волны, соответствующую спектру поглощения фотосенсибилизатора, запускает фотохимическую реакцию с генерацией синглетного кислорода, который вызывает ряд структурных изменений в опухоли и гибель опухолевых клеток. Доказано, что ФДТ позволяет достичь

лечебного эффекта как при ранних формах центрального рака легкого, так и при запущенных обтурирующих опухолях.

Целью нашего исследования было оценить эффективность, безопасность неоадьювантной эндобронхиальной ФДТ и химиотерапии, а также возможность последующего хирургического лечения при исходно нерезектабельном и неоперабельном немелкоклеточном раке легкого III стадии.

Проведено проспективное рандомизированное сравнение результатов предоперационной ФДТ с химиотерапией и только предоперационной химиотерапии у больных центральным немелкоклеточным раком легкого III стадии.

Основная задача исследования – сравнить токсичность и частоту ремиссий в двух группах лечения, а также возможность и непосредственные результаты последующего хирургического вмешательства. Рандомизация достигалась вскрытием конвертов, в которых был записан вид предполагаемого лечения.

Для участия в исследовании больной должен был соответствовать следующим критериям: быть старше 18 лет, иметь центральный немелкоклеточный рак легкого III стадии с поражением нижней трети трахеи, одного или обоих главных бронхов. На момент включения в исследование больные должны были расцениваться как нерезектабельные или функционально неоперабельные, однако потенциально они могли быть оперированы после неоадьювантного лечения.

Пациенты должны были характеризоваться компенсированной функцией сердечно-сосудистой системы, удовлетворительными гематологическими и биохимическими показателями для проведения химиотерапии и последующей операции. Показатели внешнего дыхания должны были соответствовать как минимум возможности выполнения лобэктомии.

В качестве предоперационной химиотерапии больные получали Паклитаксел (200 мг/м² вводимый внутривенно в течение 3 часов) и Карбоплатин (AUC<6 внутривенно в течение часа) каждые 21 день в течение трех циклов.

Доза препарата могла меняться в соответствии с проявлением специфической токсичности.

ФДТ проводилась с использованием фотосенсибилизатора второго поколения хлорина е6 (Фотодитазин, ООО «Вета-Гранд», РФ или Радахлорин, ООО «Рада-Фарма», РФ) в дозе 1 мг/кг массы тела и света длиной волны 662 нм. Облучение проводилось через два часа после начала внутривенного введения фотосенсибилизатора (длительность инфузии 30 минут) до достижения суммарной дозы облучения 150 Дж/см², за 24–48 часов до начала очередного курса химиотерапии. Процедура выполнялась под управляемой седацией путем подведения световода с диффузором цилиндрической формы к опухоли через рабочий канал видеобронхоскопа.

Через две недели после третьего курса химиотерапии проводилось повторное исследование больных для оценки эффективности лечения и резектабельности (операбельности). Эндоскопическая полная ремиссия диагностировалась при полном исчезновении признаков эндобронхиального роста опухоли; частичная ремиссия происходила при уменьшении протяженности опухоли или степени стеноза бронха более чем на 50%; прогрессирование отмечалось при увеличении экзофитной части опухоли на 25%; минимальные изменения характера экзофитной опухоли расценивались как стабилизация.

Хирургическое вмешательство проводилось в течение 3–6 недель после последнего курса химиотерапии только при наличии ответа (полная или частичная ремиссия) на проводимое лечение.

Статистическое соотношение качественных показателей в группах оценивалось по точному критерию Фишера.

С января 2008 года по декабрь 2012 г. 56 больных были включены в исследование. 35 пациент был рандомизирован в группу ФДТ и 21 – в группу без ФДТ. Набор больных в группу без ФДТ в декабре 2011 года был остановлен в связи с большим числом нерадикальных резекций легкого (см. далее).

Распределение больных по полу, возрасту, стадии рака легкого, гистологическому варианту НМКРЛ было идентичным в обеих группах исследования. Клиническая характеристика больных выглядела следующим образом:

- средний возраст, лет: 62+5 (44–72) в группе с ФДТ, 59+5 (42–72) в группе без ФДТ;
- пол, *м* : *ж*: 29 : 6 в группе с ФДТ, 19 : 2 в группе без ФДТ;
- общее состояние (ECOG), 0 : 1 : 2: 23 : 9 : 3 в группе с ФДТ, 13 : 7 : 1 в группе без ФДТ;
- стадия, *IIIA* : *IIIB*: 12 : 23 в группе с ФДТ, 9 : 12 в группе без ФДТ;
- вариант НМКРЛ: а) плоскоклеточный – 24 в группе с ФДТ, 16 в группе без ФДТ; б) аденокарцинома – 11 в группе с ФДТ, 5 в группе без ФДТ.

Больные, включенные в исследование, как было отмечено выше, расценивались как технически нерезектабельные или функционально неоперабельные. Распределение причин невозможности выполнения оперативного вмешательства больным было следующим:

- T4 (поражение трахеи): 14 в группе с ФДТ, 10 в группе без ФДТ;
- функциональная непереносимость пневмонэктомии: 10 в группе с ФДТ, 4 в группе без ФДТ;
- T4 (вовлечение структур средостения): 4 в группе с ФДТ, 4 в группе без ФДТ;
- множественные N2: 4 в группе с ФДТ, 3 в группе без ФДТ;
- N3: 3 в группе с ФДТ; в группе без ФДТ такой причины не отмечалось.

Опухоль поражала правый главный бронх в 16 наблюдениях, левый главный бронх – в 14, бифуркацию трахеи – в девяти (из них в восьми – слева), нижние кольца трахеи – в 15 наблюдениях. Полная окклюзия главного бронха с ателектазом соответствующего легкого имела у 15 больных.

Продолжительность одного сеанса ФДТ составляла от 9 до 14 минут. Ни у одного больного не отмечено повышения светочувствительности кожи или глаз. У одного пациента в течение первых суток после сеансов ФДТ разви-

лось кровохарканье, купированное консервативно и не потребовавшее госпитализации.

86% больных получили все планируемые курсы химиотерапии. У шести больных проведение химиотерапии было прервано по причине нежелательных явлений (5 пациентов) и прогрессирования заболевания (1 пациент). Больные с токсическими осложнениями химиотерапии не прекращали участие в исследовании.

Нейтропения 3–4 степени имела место у 26% больных, случаев фебрильной нейтропении не было. Анемия и тромбоцитопения развились у 6 больных.

Общая частота ремиссий по результатам компьютерной томографии составила 83% (94% в группе ФДТ и 76% в группе без ФДТ, $p=0,410$) (см. таблицу). Полных ремиссий не было ни в одной из групп. Прогрессирование заболевания отмечено у 5 больных (3% в группе ФДТ и 19% в группе без ФДТ, $p>0,3$), у одного из них в процессе лечения отмечено появление новых гематогенных очагов. Все эти различия не были статистически достоверны.

**Частота клинических (А) эндобронхиальных (Б) ремиссий
после предоперационного лечения, %**

А.

Ремиссия	Клиническая	
	группа ФДТ ($n=35$)	группа без ФДТ ($n=21$)
Полная	0	0
Частичная	94	76
Стабилизация	3	5
Прогрессирование	3	19

Б.

Ремиссия	Эндобронхиальная	
	группа ФДТ (n=35)	группа без ФДТ (n=21)
Полный регресс	33	10
Выраженный регресс	61	76
Частичный регресс	0	5
Отсутствие ответа	6	10

В результате неоадьювантного лечения полностью отсутствовали признаки центральной опухоли у 12 пациентов группы ФДТ (33%) и у двух больных группы без ФДТ (10%). У всех пациентов с метастатическим поражением ипсилатеральных и контралатеральных лимфатических узлов в результате неоадьювантного лечения достигнута нормализация размеров всех внутригрудных лимфатических узлов средостения (по данным КТ).

Среди 14 больных с низкими функциональными резервами значение показателя ОФВ1 выросло у всех благодаря восстановлению проходимости главных бронхов в среднем с 29 до 42% от должного.

Таким образом, после проведения неоадьювантного лечения оперативное вмешательство было проведено 49 больным – 33 в группе ФДТ и 16 в группе без ФДТ. У 46 из них выполнена резекция легкого с опухолью, в трех наблюдениях операции носили эксплоративный характер.

Варианты оперативных вмешательств были следующими:

- торакотомия: 33 в группе с ФДТ (90%), 16 в группе без ФДТ (76%);
- пневмонэктомия: 20 (R1–1) в группе с ФДТ, из них 2 с бифуркацией трахеи; 10 (R1–3) в группе без ФДТ, из них 1 с бифуркацией трахеи;
- лобэктомия: 13 (R1–1) в группе с ФДТ, из них 2 с бронхопластикой, 1 с ангиопластикой; 3 (R1–1) в группе без ФДТ, из них 2 с бронхопластикой;
- эксплоративная: в группе с ФДТ проведено не было, в группе без ФДТ было проведено 3 из 16 (19%).

Таким образом, все эксплоративные операции проведены в группе больных без ФДТ. Существенные различия установлены при анализе радикальности проведенных операций: в группе ФДТ оперативные вмешательства носили микроскопически радикальный характер у 94% больных, а в группе без ФДТ – у 54% больных, перенесших резекционные вмешательства ($p=0,001$). Макроскопически нерадикальных резекций не было. У всех больных признаками R1 резекций были обнаруженные при плановом гистологическом исследовании комплексы опухолевых клеток в крае резекции бронха.

Особый интерес представляют больные, которым после проведения неадекватного лечения выполнены лобэктомии, хотя исходно им было показано удаление всего легкого. Таких больных было 14: 11 в группе ФДТ и три в группе без ФДТ. Резекции оказались микроскопически нерадикальными у одного больного в группе ФДТ (10%) и у всех больных (100%) в группе без ФДТ ($p>0,1$).

Интраоперационное срочное морфологическое исследование края резекции бронха выполнено шести больным из восьми, у которых в последующем диагностированы R1 резекции. В двух наблюдениях из шести опухолевых клеток при срочном исследовании выявлено не было, т. е. частота ложноотрицательных ответов составила 33%. Из оставшихся четырех больных ререзекции произведены у двух, и у обоих новый край резекции также оказался положительным. Еще в двух наблюдениях от ререзекции решено было воздержаться в связи с необходимостью выполнения широкой резекции нижней трети трахеи. При плановом патоморфологическом исследовании опухолевые клетки обнаружены в слизистой бронха у одного больного, в подслизистом слое у трех, в перибронхиальных сосудах – у четырех больных.

В раннем послеоперационном периоде умерли два больных, по одному в каждой группе. Причинами смерти были тромбоэмболия легочной артерии и массивное желудочное кровотечение. Оба пациента перенесли пневмонэктомию. У одного из них (из группы ФДТ) мела место частичная несостоятель-

ность трахеобронхиального анастомоза, купированная консервативно. Других серьезных осложнений не отмечено.

Годичная, трехлетняя и пятилетняя выживаемость больных составили 91, 79 и 74% в группе больных ФДТ и 75, 54 и 21% – в группе больных без ФДТ ($p=0,001$). Среди оперированных больных эти показатели составили 91, 84 и 79% в группе больных ФДТ и 85, 64 и 35% – в группе больных без ФДТ ($p=0,001$).

Целый ряд проспективных рандомизированных исследований установил тенденцию к улучшению выживаемости при применении предоперационной химиотерапии по сравнению с только хирургическим лечением при III стадии НМКРЛ.

В нашем исследовании, несмотря на особенности как операционного вмешательства и послеоперационного ведения пациентов, мы получили достоверно ($p<0,001$ по всему комплексу критериев модуля выживаемости) лучшую характеристику выживаемости группы пациентов с ФДТ, что наглядно представлено на рис. 7.1.

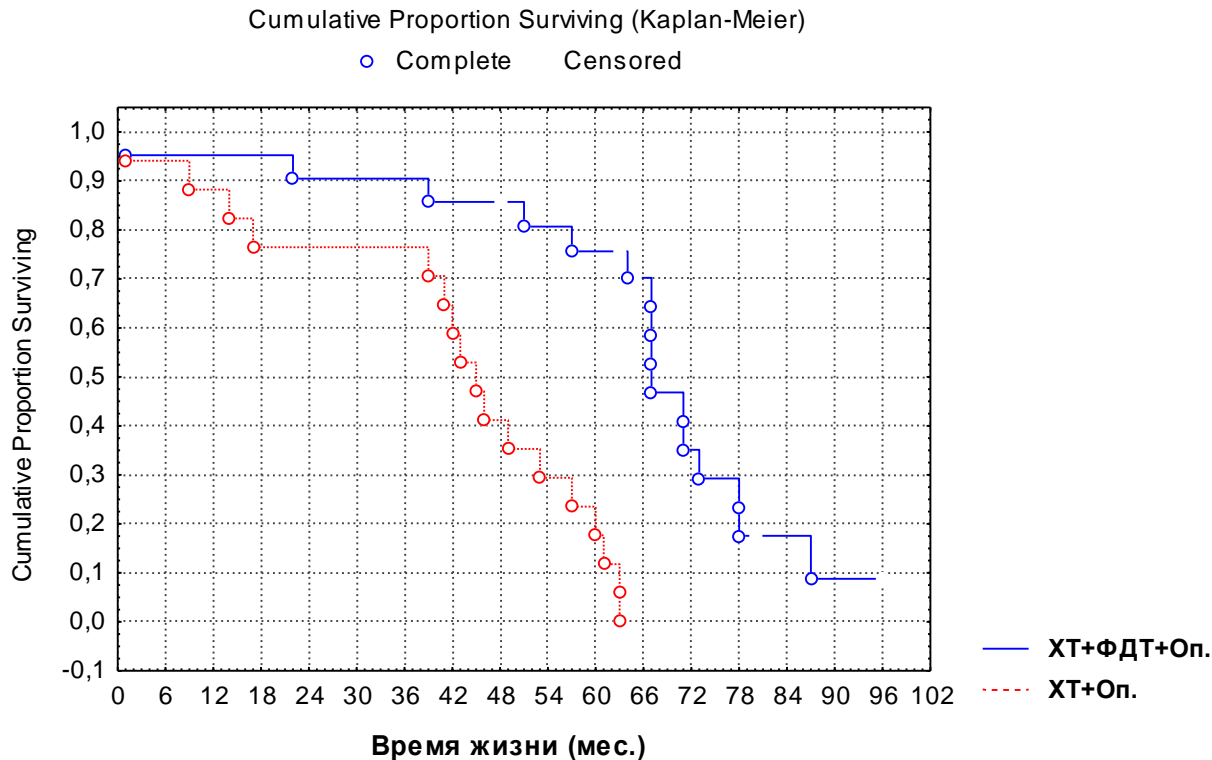


Рис.7.1. Кривые выживаемости пациентов при эндобронхиальной ФДТ и химиотерапии с последующим хирургическим лечением.

Нет, однако, согласия в вопросе, который является одним из основных для хирургов, – достигается ли путем проведения предоперационной химиотерапии увеличение резектабельности и операбельности. Примерно треть больных НМКРЛ III стадии характеризуется нерезектабельной местнораспространенной опухолью или не может перенести хирургическое вмешательство по функциональным соображениям (т. е. являются неоперабельными). Теоретически, часть таких больных могла бы быть успешно оперирована после соответствующей предоперационной подготовки, например, путем уменьшения необходимого объема резекции в случае непереносимости пневмонэктомии.

В своей работе мы оценивали возможность расширения показаний к эндобронхиальной ФДТ путем применения ее в качестве компонента неоадьювантного лечения.

Механизм ФДТ неоднократно описан, хотя полного понимания лечебного фотодинамического эффекта в онкологии в настоящее время нет. ФДТ характеризуется целым рядом преимуществ. Лечение может проводиться амбулаторно; возможно сочетание с традиционными противоопухолевыми методами; ФДТ применимо и в случаях, когда другие методы уже не эффективны; мутации, развитие которых существенно сказывается на эффективности химио- или лучевой терапии, не влияют на эффективность ФДТ; минимальна или отсутствует токсичность лечения, особенно благодаря разработке новых фотосенсибилизаторов. Несмотря на эти преимущества, ограничения ФДТ связываются традиционно со светочувствительностью, риском применения метода при вовлечении в опухоль крупных сосудов, зависимостью эффекта от локализации и степени распространения опухоли. Часть этих ограничений, как показывают и результаты настоящего исследования, решаются благодаря разработке в последние годы новых фотосенсибилизаторов.

ФДТ применялась и ранее с целью уменьшения объема предполагаемой резекции. Нам удалось встретить в научной медицинской литературе лишь три такие работы, две из Японии, опубликованные еще в конце прошлого ве-

ка, и одну из США. В последней работе ФДТ и химио- или лучевая терапия использовались в качестве индукционного лечения у 41 больного НМКРЛ, 78% из которых характеризовались III стадией заболевания. 57% больных, исходно расцененных как нерезектабельные, подвергнуты в последующем хирургическому лечению, а 27% больным, которые нуждались в пневмонэктомии, произведены лобэктомии. Следует отметить, что в исследовании не уделено достаточно внимания степени радикальности проведенных резекций.

Когда опухоль поражает главный бронх или трахею, край резекции зачастую располагается очень близко к границе роста опухолевой ткани. Макроскопическое исчезновение опухоли из крупных бронхов после предоперационного лечения не может гарантировать от наличия клеток опухоли в слизистой, подслизистом слое или в перибронхиальных лимфатических сосудах. В таких случаях возникают клинические ситуации, когда при плановом патоморфологическом исследовании, заключение которого получают обычно через несколько дней после оперативного вмешательства, в крае резекции выявляется наличие комплексов опухолевых клеток. Именно для предупреждения подобных драматичных как для пациента, так и для хирурга клинических ситуаций может быть показано проведение предоперационной ФДТ, способствующей, наряду с химиотерапией, дополнительной гибели опухолевых клеток.

Представленное исследование показало, что неоадьювантная ФДТ, проводимая вместе с химиотерапией, характеризуется эффективностью и безопасностью и позволяет подвергнуть хирургическому лечению отобранных больных, исходно расцененных как нерезектабельные или неоперабельные, и повысить степень радикализма этого лечения.

Разработанная нами схема комбинированного хирургического лечения НМКРЛ, включающая проведение неоадьювантной эндобронхиальной ФДТ, зарегистрирована в качестве новой медицинской технологии ФС № 2011/271 от 12.09.2011 г. (см. Приложение).

На рис. 7.1 показаны фотографии, сделанные во время проведения видеобронхоскопии больного до и после предоперационного лечения, на рис. 7.2 – динамика компьютерной томографии до и после неoadьювантного лечения.



А. Обтурация левого главного бронха опухолью



Б. Просвет левого главного бронха восстановлен, опухолевое поражение устья верхне-
недолевого бронха

Рис. 7.1. Результаты бронхоскопии до (А) и после (Б) предоперационного лечения.

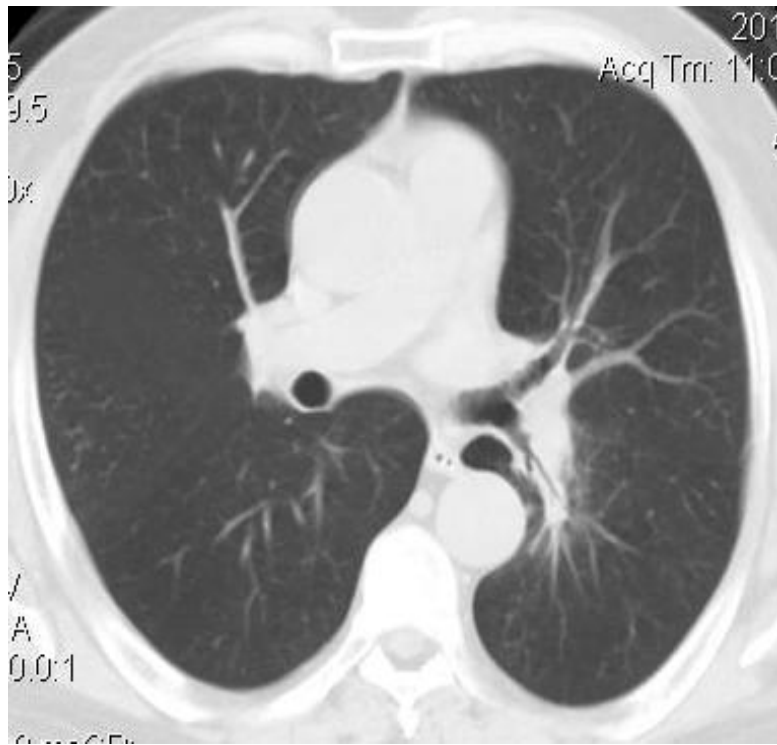
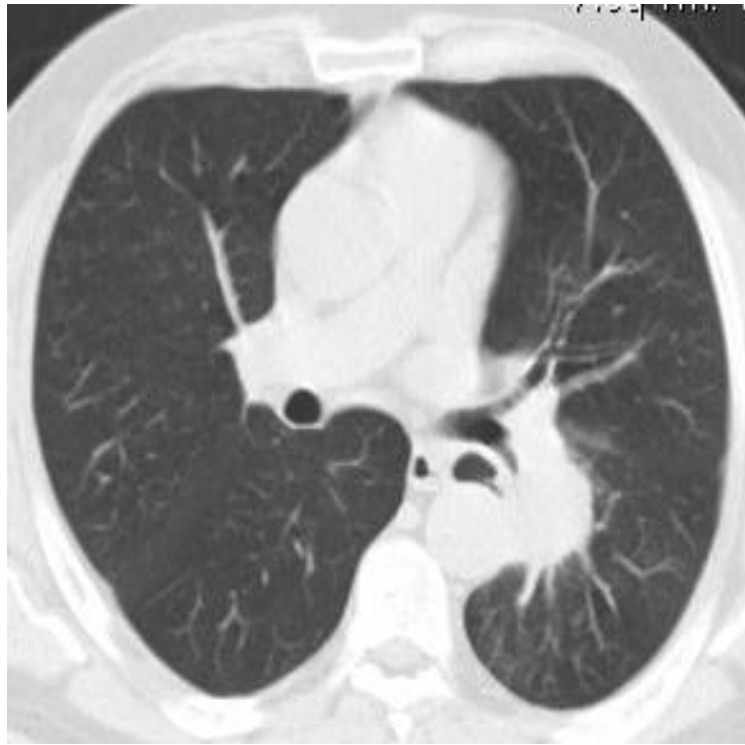


Рис. 7.2. Компьютерная томограмма больного раком нижней доли левого легкого до и после предоперационного лечения.

ОБСУЖДЕНИЕ

Схема оптимального эндобронхиального лечения распространенного центрального рака легкого

В настоящее время при лечении немелкоклеточного рака легкого применяются все стандартные методы противоопухолевой терапии и, несмотря на постоянное совершенствование методик и появление новых лекарственных препаратов, проблема лечения этой категории больных остается крайне актуальной. Активное применение эндобронхиального лечения открывает новые возможности в повышении эффективности медицинской помощи больным немелкоклеточным раком легкого.

В нашем исследовании показано, что при центральном НМКРЛ основным методом эндобронхиального воздействия на опухолевую ткань является ФДТ. Этот метод по сравнению с другими возможностями эндобронхиального лечения наиболее прост в реализации; проведение ФДТ не занимает много времени, не требует технически сложного аппаратного обеспечения; ФДТ выполняема при проведении гибкой бронхоскопии, легко переносится больными, может проводиться пациентам, находящимся в тяжелом состоянии, которым даже противопоказано проведение специального противоопухолевого лечения; не сопровождается побочными реакциями; характеризуется эффективностью у большинства пациентов. Немаловажной является и относительно невысокая стоимость процедуры, определяемая, в первую очередь, стоимостью фотосенсибилизатора. Конечно, метод ФДТ сам по себе не позволяет достичь значимого лечебного эффекта у больных местнораспространенным или диссеминированным НМКРЛ. Основная цель применения эндобронхиальной ФДТ, как и любых других эндобронхиальных методов лечения, – обеспечить адекватную проходимость дыхательных путей, которые уже стенозированы или могут быть стенозированы опухолью. Путем применения ФДТ цель эта, как отмечено выше, достигается у большинства больных, причем наиболее «мягким», неагрессивным способом.

Одним из основных факторов, определяющих эффективность ФДТ, является количество, скорость и избирательность накопления фотосенсибилизатора в опухолевой ткани, а также скорость расходования фотосенсибилизатора в процессе проведения ФДТ. Отечественные фотосенсибилизаторы хлороинового ряда (Фотодитазин и Радахлорин), как показано в специальных исследованиях, накапливаются в опухолевой ткани в значительно больших (до 9,6 раз) концентрациях, чем в здоровой ткани легкого, доброкачественных опухолях и туберкуломах [181; 36; 37]. Кроме того, в ходе ряда исследований доказано отсутствие различий в накоплении фотосенсибилизатора центральными и периферическими опухолями, аденокарциномой и плоскоклеточным раком. Это говорит о возможности применения ФДТ при любых формах немелкоклеточного рака легкого.

Несмотря на, казалось бы, очевидный лечебный эффект и очевидные преимущества ФДТ при некоторых формах злокачественных опухолей, до настоящего времени при большинстве из них, как и при НМКРЛ, ФДТ не признана в качестве стандартного метода лечения. Большинство стандартов и рекомендаций международных научных обществ рассматривают ФДТ как метод, нуждающийся в дополнительных исследованиях безопасности и эффективности, и всё это несмотря на более чем 40-летнюю историю его изучения. И у такого подхода есть все объективные основания. Действительно, с позиции медицины, основанной на доказательствах, в мире не проведено ни одного масштабного, не говоря уже о многоцентровых, исследования ФДТ при НМКРЛ. Связано это со сложностью организации такого исследования, с разными подходами к целям и показаниям к ФДТ в разных странах и, возможно главное, – с высокой стоимостью современных фотосенсибилизаторов в странах Европы и США. С этой точки зрения, отечественная медицинская наука находится в более выгодных условиях. Стоимость отечественных фотосенсибилизаторов относительно невысока, на 1–2 порядка ниже, чем в развитых странах. Немаловажным является и поддержка метода со стороны отечественных регулирующих органов: уже в течение ряда лет ФДТ включена в

перечень высокотехнологичных видов оказания медицинской помощи. Качество отечественных фотосенсибилизаторов достаточно высокое, хотя сравнительных исследований эффективности отечественных и западных фотосенсибилизаторов не проводилось.

Несмотря на всё перечисленное, и в нашей стране исследования ФДТ не ведутся достаточно широко. Применение ФДТ в клинической практике – это удел коммерческих клиник, научная составляющая работы в которых минимальна, а также энтузиастов, работающих в государственных лечебных учреждениях, убедившихся в эффективности метода на своем личном опыте или опыте учреждения. В крупных исследовательских центрах изучение ФДТ нередко связано с приоритетами руководителей исследовательских групп, часто не имеющих личного опыта применения ФДТ, признающих или не признающих эффективность этого метода. Немаловажным является и тот факт, что ФДТ может сопровождаться разной эффективностью у, казалось бы, клинически одинаковых больных, а также отсутствуют четкие критерии проведения методики ФДТ.

Например, в научной медицинской литературе ведутся дискуссии относительно оптимизации методики проведения ФДТ для достижения максимального эффекта – какой режим облучения лучше: постоянный, когда облучение светом определенной длины волны не прерывается в течение всей процедуры, или импульсно-периодический, когда излучение посылается импульсно, а между импульсами имеет место пауза той или иной длительности [230; 162]. Современные аппараты, генерирующие лазерное излучение, позволяют врачу выбрать любую длительность импульса при различной мощности, а также любую длительность паузы между импульсами. Теоретически применение импульсно-периодического режима облучения может быть обоснована необходимостью поступления в облучаемую зону новой порции фотосенсибилизатора, а также молекул кислорода, которые расходуются в процессе облучения и фотохимических реакций. Однако, как известно, далеко не всегда теоретические преимущества подтверждаются при применении в

клинической практике. Для ответа на вопрос, какой режим облучения предпочтительнее, нами проведено небольшое экспериментальное исследование. Кроме того, с помощью коллег-физиков и при нашем активном участии разработана теоретическая модель ФДТ, а также проведено исследование *in vitro* на культуре клеток опухоли K562.

В результате проведения ФДТ в разных режимах на привитые опухоли у крыс доказано, во-первых, что ФДТ позволяет как минимум замедлить рост опухоли, а у некоторых крыс приводит к макроскопической, хотя и кратковременной, элиминации опухолевого очага. Во-вторых, проведение ФДТ в импульсно-периодическом режиме позволило добиться существенно большего лечебного воздействия на опухоль по сравнению с постоянным облучением. Несмотря на проведение одного сеанса ФДТ у всех крыс, рост опухоли, рано или поздно, продолжился. Это, в свою очередь, свидетельствует о недостаточности одной процедуры и необходимости проведения повторных сеансов ФДТ. Еще один вывод, который может быть сделан по результатам эксперимента: сам по себе метод ФДТ, несомненно вызывая гибель опухолевых клеток, в большинстве наблюдений вряд ли может полностью вылечить опухоль, если она достигла макроскопически значимых размеров. Справедливости ради следует заметить, что ни один другой признанный онкологами метод лечения злокачественных опухолей, за исключением хирургического, не обходится без таких ограничений.

Созданная теоретическая модель позволила подтвердить обоснование преимущества импульсно-периодического облучения по сравнению с постоянным. Убедительно показано, что при применении импульсно-периодического режима облучения генерация синглетного кислорода, основного повреждающего опухоль результата фотохимической реакции, существенно выше. Исследование на культуре опухолевых клеток показало, что импульсно-периодическое облучение позволяет достичь такой же степени гибели опухолевых клеток, как и постоянное, но путем более предпочтительного биологического эффекта – апоптоза.

Именно по результатам этих исследований, представленных в гл. 3, было сформировано решение о применении в клинической практике именно импульсно-периодического облучения в процессе проведения ФДТ.

Другая проблема, связанная с методикой проведения ФДТ, связана с отсутствием на сегодняшний день научного обоснования дозы и длительности облучения светом в процессе проведения ФДТ. Парадоксально, но клинические исследования в этой области практически полностью отсутствуют!!! Врач может ориентироваться только на инструкцию к фотосенсибилизатору, где указан широкий разброс параметров и не написано, на основании чего выбирать ту или иную дозу облучения. В личных беседах с производителями фотосенсибилизаторов, с врачами, проводящими ФДТ, нам удалось лишь выяснить, что тема эта очень сложна для понимания всеми – и производителями, и клиницистами. Это, несомненно, одна из причин, сдерживающая развитие метода и его признание.

В нашем исследовании впервые путем применения оригинальной флуоресцентной методики разработан способ флуоресцентного контроля эффективности эндобронхиальной ФДТ при НМКРЛ. Новый способ, основанный на регистрации степени накопления и скорости выгорания фотосенсибилизатора в опухоли в процессе проведения ФДТ, позволяет индивидуализировать методику ФДТ, длительность облучения, дозу облучения, интервалы между введением фотосенсибилизатора и облучением, интервалы между сеансами облучения и в результате существенно сократить длительность процедуры без ущерба для эффекта ФДТ. Реализация этого способа оказалась возможной благодаря применению импульсно-периодического режима облучения в процессе проведения ФДТ. Именно в течение паузы между импульсами лечебного излучения имеется возможность визуализировать флуоресценцию, индуцируемую диагностическим излучением. Этот аспект еще раз подчеркивает преимущества импульсно-периодического режима проведения ФДТ, так как в случае проведения ФДТ в постоянном режиме оценить флуоресценцию, а следовательно, и оптимизировать проведение ФДТ не пред-

ставляется возможным. Очень важным представляются и перспективы, открывающиеся при применении данного способа. Во-первых, выделяется группа больных, у которых накопление фотосенсибилизатора в опухолевой ткани явно недостаточно для достижения эффекта ФДТ, и таким больных ФДТ можно не проводить; такой эффект мы наблюдали у 2 из 45 пациентов (4%). Во-вторых, у ряда больных (около 10%) в процессе проведения флуоресцентной диагностики визуализировались очаги свечения в «неожиданных», отдаленных от основной опухоли зонах бронхиального дерева. Гистологическое исследование биоптатов из этих участков во всех наблюдениях подтверждало наличие опухолевых клеток. Дальнейшее широкое применение разработанного способа, возможно, позволит лучше понять механизмы распространения опухолей, в том числе и в бронхиальном дереве.

Таким образом, накопление фотосенсибилизатора в злокачественной опухоли легкого является не только важным лечебным фактором, но и определяющим диагностическим критерием для эффективной фотодинамической терапии НМКРЛ.

Так как стандартным подходом к лечению больных распространенным НМКРЛ в настоящее время является лекарственное противоопухолевое лечение (химиотерапия, таргетная терапия), нам представлялось логичным оценить эффективность и безопасность сочетания системного лекарственного лечения с эндобронхиальным лечением, в первую очередь с ФДТ. В отечественной и зарубежной научной медицинской литературе таких исследований нет. За рубежом проведение такой работы представляется слишком дорогим. Ограничение отечественных исследований на эту тему связано, вероятно, со сложностью организации соответствующего лечебного алгоритма.

Такое сравнение проведено на материале 150 больных, половина из них получала только лекарственное лечение, другая половина – в комбинации с эндобронхиальной ФДТ. Принципиально важно, что организация такого комплексного лечения (системного и локального) подразумевала четкость выполнения плана лечения: перед каждым курсом химиотерапии, за 1–2 су-

ток, проводился сеанс эндобронхиального лечения. Таким образом, пациенты получали ФДТ и химиотерапию в течение нескольких, от 1 до 6, курсов лечения. В случае прогрессирования схема химиотерапии менялась, а сеансы ФДТ проводились в дальнейшем по необходимости. Однако особенно важным, на наш взгляд, представляется организация лечения в случае достижения ремиссии или стабилизации. Известно, что в настоящее время среди онкологов, занимающихся лечением НМКРЛ, нет ясности относительно необходимости проведения и схемы поддерживающего лечения в случае достижения ремиссии. Активное лечение в таких случаях обычно прекращается, и пациент, нередко без всякого лечения, ждет рецидива или прогрессии как показаний к продолжению противоопухолевого лекарственного лечения. В наших наблюдениях мы предложили продолжать проведение эндобронхиальной ФДТ в качестве поддерживающего лечения, но проводить процедуры с гораздо бóльшим интервалом – 6 недель. Теоретические основания для такого подхода связаны с подавлением активности резидуальной центральной опухоли, возможным подавлением очагов лимфогенного и гематогенного метастазирования за счет иммунных механизмов, хотя последнее положение нельзя считать доказанным и требует проведения дополнительных серьезных исследований.

В результате проведения этой части работы, что представлена в гл. 4, установлено, что комбинация ФДТ и химиотерапии не является более токсичной и труднопереносимой по сравнению с одной только химиотерапией, сопровождаясь при этом существенно большей частотой ремиссий, как рентгенологических, на основании КТ (89,3 против 80% у больных, получающих только химиотерапию), так и бронхологических (94,6 против 81,3% у больных, получающих только химиотерапию). Полных клинических ремиссий удалось достичь у 8 пациентов (11%) в основной группе и у 2 (3%) – в группе сравнения (0,04). Прогрессирование заболевания отмечено у 23 больных (11% в группе ФДТ и 20% в группе сравнения, $p < 0,05$). Отсутствие эффекта

со стороны центральной опухоли наблюдалось у 4 пациентов основной группы и у 14 больных группы сравнения ($p < 0,01$).

Именно большая частота рентгенологических ремиссий и может служить косвенным доказательством системного действия ФДТ. Другим подтверждением этой гипотезы является существенно бóльшая выживаемость в группе больных, получавших комбинацию химиотерапевтического лечения и ФДТ по сравнению с только химиотерапией. 12 месяцев после постановки диагноза пережили 45 больных в основной группе (60%) и 31 больной в группе сравнения (41%) ($p < 0,01$). Достигнуто это, вероятно, и благодаря применению ФДТ в качестве поддерживающего лечения.

Конечно, наряду с ФДТ пациентам, получавшим лекарственное лечение, проводились и другие виды эндобронхиального воздействия. Особо следует выделить группу больных, которые в силу тяжести общего состояния и развития осложнений НМКРЛ не могли получать какое-либо специальное противоопухолевое лечение, и в первую очередь лекарственное. При центральном раке легкого такие осложнения зачастую связаны с обтурацией крупных бронхов или трахеи опухолевой тканью, развитием ателектазов, обтурационных пневмоний, нагноением легочной ткани, интоксикацией, а также с недостаточной вентиляцией легких или единственного легкого (после пневмонэктомий) при существенном сужении просвета дыхательных путей. В нашей стране до последнего времени организация помощи таким пациентам вряд ли может быть признана удовлетворительной. При наличии компрессионного компонента стеноза единственным методом экстренного (срочного) восстановления вентиляции легких является эндопротезирование различными стентами. Однако такие эндопротезы дороги, имеются в наличии далеко не везде. Установка эндопротезов требует наличия специальных навыков и умений у специалистов-бронхологов или эндоскопистов. Непростым является и техническое обеспечение таких операций, а также анестезиологическое пособие. Многое зависит от характеристик стента – силиконовый, ме-

таллокаркасный, покрытый или непокрытый. Каждый из этих вариантов эндопротезов имеет свои преимущества и недостатки, связанные в том числе и с необходимостью проведения ригидной бронхоскопии, общего наркоза и др. Еще один немаловажный момент – каждый эндопротез должен подбираться индивидуально в зависимости от степени и протяженности стеноза, диаметра здорового бронха и др. Это подразумевает наличие нескольких эндопротезов разной длины и диаметра для быстрого оказания помощи различным пациентам. К сожалению, такая организация эндобронхиальной помощи имеет место далеко не везде. Нельзя также не отметить, что многие специалисты, сталкиваясь с пациентом НМКРЛ в состоянии тяжелой дыхательной недостаточности, списывают тяжесть состояния на сам факт наличия неизлечимого заболевания и отказывают в дорогостоящей и непросто организуемой помощи. А именно такая помощь может не просто спасти пациента от гибели, но и открыть возможности для проведения в последующем специального противоопухолевого лечения, включая хирургическое, с совершенно другим прогнозом качества жизни и выживаемости.

Таким образом, при наличии компрессионного стеноза именно стентирование является методом выбора. Если же стеноз формируется преимущественно экзофитным, интритпросветным разрастанием опухолевой ткани, тактика эндобронхиального лечения, как следует из всякого рода схем и алгоритмов, опубликованных в ведущих мировых журналах и интернет-ресурсах, должна быть другой: методом выбора должно являться высокоэнергетическое (лазерное, электрохирургическое) воздействие на экзофитный компонент опухоли и его полная или, чаще, частичная элиминация [251; 261]. Наиболее часто с этой целью применяется лазерная вапоризация, проведение которой чревато осложнениями, связано с необходимостью общего наркоза, применения ригидной бронхоскопии и целым рядом других неудобств. За одну процедуру значимо восстановить просвет бронхиального дерева удастся далеко не всегда, что определяет необходимость проведения повторных операций и соответствующее возрастание рисков. Обычно сразу за стенозирую-

щей опухолью в бронхиальном дереве скапливается большое количество слизи, гнойного содержимого, что вызывает дополнительные технические сложности, связанные с необходимостью постоянной аспирации экссудата, затруднением визуализации и др. Да и для без того истощенного тяжелого пациента, находящегося в жизнеугрожающем состоянии, проведение такой манипуляции будет связано с дополнительным риском и не всегда переносимо.

Нами предложено изменить стратегию лечения таких пациентов. Во-первых, пациентам, находящимся в жизнеугрожающем состоянии, связанном с обтурацией дыхательных путей, обязательно должна быть проведена бронхоскопия с оценкой возможностей восстановления проходимости бронхов или трахеи. Во-вторых, всем пациентам при наличии проходимых дыхательных путей и сохраненной легочной паренхимы дистальнее зоны стеноза, независимо от характера стеноза (компрессионный или экзофитный), показана установка эндопротеза. Такая тактика позволит, как доказано на представленном в диссертации материале, представленном в гл. 5, быстро и надежно восстановить просвет в зоне стеноза. Реализация такой идеологии в большинстве клинических наблюдений не требует необходимости ригидной бронхоскопии, общего наркоза. Установка стента сегодня – это быстрая, удобная для бронхолога и для пациента операция, особенно если иметь в виду саморасправляющиеся металлокаркасные стенты. Относительно высокая стоимость таких стентов окупается удобством применения и возможностью практически без дополнительных рисков спасти пациента от смерти.

Если пациенту центральным НМКРЛ удалось восстановить проходимость бронхов или трахеи путем установки стента, он вряд ли будет кандидатом для активного противоопухолевого лечения. В лучшем случае его направят на лечение по месту жительства, где будет назначена поддерживающая терапия или «легкое» химиотерапевтическое лечение. В то же время большинство таких больных могут быть с успехом лечены в течение ряда месяцев или лет, при этом характеризоваться вполне удовлетворительным качеством

жизни и приемлемым общим статусом. Если же НМКРЛ является не диссеминированным, а местнораспространенным, проведение активного противоопухолевого лечения еще более оправданно. Учитывая, что у таких пациентов имеет место склонность к центральному стенозирующему росту первичной опухоли, особенно оправданным представляется проведение наряду с системным лекарственным лечением еще и локального лечения. Наиболее эффективным вариантом такого лечения является лучевая терапия, которая, к сожалению, будет противопоказана большинству таких больных в связи с вовлечением в опухолевый процесс крупных сосудов. Брахитерапия, проводимая «через стент», также может осуществляться, но это связано с наличием или отсутствием дорогостоящей аппаратуры, особенностями организации курса лечения, риском развития тяжелых осложнений. Альтернативой такому подходу могла бы быть эндобронхиальная ФДТ, проводимая «через стент». Именно такой тактике эндобронхиального лечения после стентирования, наряду с проведением системного лекарственного лечения, мы отдаем предпочтение. Высокая эффективность предложенного способа контроля проходимости дыхательных путей доказана путем сравнения результатов лечения больных, получавших ФДТ после стентирования, по сравнению с только стентированием дыхательных путей. В 8 наблюдениях проведенное лечение привело к полной элиминации явлений стеноза, что позволило удалить эндопротез. Более того, в случае разрастания опухолевой или грануляционной ткани проксимальнее или дистальнее эндопротеза с успехом может быть применена и аргоноплазменная деструкция. При этом необходимо соблюдение двух условий. Первое – стент должен быть металлокаркасным нитиноловым, т. е. не подвергаться воздействию электрохирургического воздействия. Второе – стент должен быть непокрытым. Необходимость этого условия определяется, с одной стороны, лучшим проникновением лазерного излучения в ткани при проведении ФДТ, а с другой – невозможностью проведения аргоноплазменной деструкции «через покрытый стент», так как будет происходить повреждение силикона и эффект горения. Регулярность проведения бронхоскопии и

решения вопроса о необходимости проведения ФДТ и аргоноплазменной деструкции опухолевых разрастаний позволит, с одной стороны, не допустить рецидива стеноза из-за разрастания опухоли через ячейки стента, что сводит на нет преимущества покрытых эндопротезов, а с другой – позволит проводить локальное лечение заболевания, без которого, как показывают результаты нашего исследования, достоверно уменьшается длительность ремиссий и продолжительность жизни больных. Именно с этими результатами мы столкнулись в процессе выполнения исследования, когда преимущества разработанного нами способа стали очевидны уже в первые месяцы после его внедрения в клиническую практику. В связи с этим мы вынуждены были прервать набор пациентов в группу сравнения, которым проводилось стентирование с последующим отказом от местного лечения, с чем и связано очень небольшое число больных (девять) в группе сравнения. Средняя длительность клинической ремиссии составила 15 месяцев (от 8 до 35 месяцев) в группе ФДТ и 9 месяцев в группе больных без ФДТ. Годичная выживаемость составила 67% в группе больных, получавших ФДТ, и 44% в группе больных без ФДТ.

Существенное ограничение ФДТ связано со сложностью доставки света в глубоколежащие участки организма больного. Действительно, ФДТ сегодня нашла применение только при поверхностных опухолях (кожа, слизистая полости рта, шейки матки и др.), а также в эндоскопии. Эффективная проникающая способность красного излучения не превышает 10 мм, с этим связано еще одно ограничение метода. Если фотосенсибилизатор накапливается в каждом активно пролиферирующем очаге во всем организме, то облучать мы можем только достижимые очаги, что не вполне логично. В связи с этим в мире имеются отдельные попытки доставки света в глубоколежащие участки опухолевого поражения, например, при периферическом раке легкого. Отдельные клинические наблюдения, опубликованные в крупных научных журналах, свидетельствуют о перспективности такого подхода.

Нами разработано устройство для проведения ФДТ периферических опухолевых очагов в легких. Технические особенности связаны с необходимостью наличия световода минимального диаметра, при этом достаточно эластичного, чтобы не травмироваться в процессе продвижения по бронхиальному дереву и достижения опухолевого очага. Кроме того, наконечник такого световода должен быть надежно защищен от возможных повреждений, сохраняя при этом возможность рассеивать свет. Именно эти принципы реализованы в разработанном устройстве, что показано у гл. 5. Применение такого устройства позволило эффективно достичь очагов опухоли у всех 12 больных периферическим НМКРЛ, которым проводилась эта манипуляция.

На рынке медицинской аппаратуры есть несколько устройств, с помощью которых теоретически можно попытаться элиминировать периферические опухолевые очаги легких в случае их неоперабельности или нерезектабельности. Наиболее популярна радиочастотная абляция образований, когда элиминация достигается путем повышения температуры внутри очага. Достичь опухоли радиочастотным зондом можно трансторакально под контролем компьютерной томографии. Метод этот, однако, характеризуется рядом осложнений, свойственных любой трансторакальной биопсии легкого, – пневмоторакс, кровотечение. Еще одним ограничением является невозможность установить гистологическую структуру удаляемой опухоли. Другой способ предусматривает высокоточную лучевую терапию опухоли с помощью так называемого гамма-ножа (кибер-ножа). И в этот случае существует риск кровотечений, а также невозможно установить тканевую принадлежность опухолевого очага. По сравнению с этими описанными методиками метод ФДТ отличается практически полным отсутствием риска осложнений, если световод проводится к опухоли через бронхиальное дерево. Хотя основное ограничение – неясность гистологической структуры очага – может проявиться и в этих случаях.

Среди исследованных нами 12 больных периферическим раком легкого у всех диагнозов НМКРЛ был доказан. Очаги представляли собой или первич-

ную опухоль при наличии поражения внутригрудных и / или надключичных лимфатических узлов, которые и являлись предметом биопсии; или вторичные опухолевые очаги, возникшие после операции на контрлатеральном легком; или вторичные опухолевые очаги у пациентов центральным раком легкого. Целесообразность элиминации таких периферических опухолей не всегда очевидна, но это особенно оправданно при полном контроле за лимфогенным метастазированием и отсутствием гематогенных метастазов, а также при метастазах в легкое, если первичная опухоль ранее удалена радикально. В нашем же исследовании основной целью была именно отработка методики проведения ФДТ периферического рака легкого и оценка эффективности такого подхода. Достигнутый результат, когда у 3 больных из 12 (25%) удалось добиться полного регресса опухолевого очага, позволяет рассчитывать на успешное продолжение исследований в области ФДТ небольших периферических новообразований легких.

Еще одно направление ФДТ, явившееся предметом исследований с настоящей диссертации, – предоперационная эндобронхиальная ФДТ. Необходимость увеличения числа больных, которые могут быть подвергнуты радикальному хирургическому вмешательству, – очевидная задача специалистов. Основное направление для реализации такого подхода – ранняя диагностика НМКРЛ. Однако, несмотря на успехи ранней диагностики, у большей части больных рак легкого диагностируется уже в местнораспространенной или диссеминированной стадиях заболевания. Особенно интересны в этом аспекте пациенты местнораспространенным НМКРЛ, когда, в большинстве наблюдений, возможно технически удалить всю опухолевую ткань, однако три момента ограничивают хирургов. Во-первых, это высокий риск таких операций, существенно выше, чем при стандартных по объему оперативных вмешательствах. Во-вторых, далеко не каждый пациент сможет перенести удаление целого легкого само по себе, если второе, здоровое от рака, легкое поражено эмфиземой и не сможет обеспечить адекватный газообмен в послеоперационном периоде. И в-третьих, онкологическая целесообразность таких

операций не всегда очевидна, особенно если имеет место метастатическое поражение лимфатических узлов средостения.

С целью элиминации метастазов из лимфатического аппарата предложено проводить перед операцией противоопухолевую химиотерапию. Действительно, у многих больных такая тактика приводит к так называемому снижению стадии вследствие уменьшения степени лимфогенного метастазирования (downstaging), последующая операция выполняется уже в более благоприятных условиях. В результате, по данным некоторых авторов, увеличивается выживаемость больных по сравнению с только хирургическим лечением, хотя это улучшение в целом относительно небольшое. Такой подход, однако, не подразумевает перевода неоперабельных или нерезектабельных больных в группу операбельных или резектабельных.

Учитывая положительные результаты применения эндобронхиальной ФДТ у больных НМКРЛ, получающих паллиативную химиотерапию, мы решили сочетать проведение предоперационной химиотерапии с ФДТ. Рациональность такого подхода особенно очевидна у больных с обширным проксимальным распространением первичной опухоли по бронхиальному дереву, с переходом опухоли на дистальные отделы трахеи. Уменьшить распространение опухоли на трахею представляется чрезвычайно важным. Конечно, при раке правого легкого сегодня практически стандартной является операция правосторонней пневмонэктомии с резекцией бифуркации трахеи. Однако риск такой операции, связанный с возможной несостоятельностью трахеобронхиального анастомоза, существенно выше, чем риск простой пневмонэктомии. Кроме того, такая комбинированная операция относительно отработана при поражении правого легкого и является очень сложновыполнимой, травматичной при первичном поражении левого легкого. Большинство торакальных хирургов мира вообще отказываются от хирургического вмешательства при раке левого легкого с поражением бифуркации трахеи. Проведение химиотерапии в большинстве наблюдений не обеспечит полной элиминации опухоли из трахеи. Даже если макроскопически опухоль в трахее опреде-

ляться не будет, при выполнении пневмонэктомии у большинства больных край резекции будет положительным, что показано в гл. 7. Комбинация же предоперационной химиотерапии с эндобронхиальной ФДТ не просто помогла уменьшить объем изначально необходимой резекции, но и существенно сократила число R1 нерадикальных резекций. В группе ФДТ оперативные вмешательства носили микроскопически радикальный характер у 94% больных, а в группе без ФДТ – у 54% больных, перенесших резекционные вмешательства ($p=0,001$). Среди оперированных больных показатели 3- и 5-летней выживаемости составили 84 и 79% в группе больных ФДТ и 64 и 35% в группе больных без ФДТ ($p=0,001$).

Как отмечено выше, ряд больных НМКРЛ расцениваются как резектабельные, однако для полного удаления всей опухолевой ткани необходимо выполнить пневмонэктомию. При наличии у больного выраженной сопутствующей патологии, в первую очередь эмфиземы, легких переносимость пневмонэктомии может быть сомнительна. Оценка переносимости пневмонэктомии обычно проводится с помощью оценки показателей спирометрии, сцинтиграфии легких, различных функциональных тестов, а также, в наиболее спорных случаях, путем определения максимального потребления кислорода. В нашей клинике мы придерживались именно такой схемы обследования больных, являющихся кандидатами для пневмонэктомии. Если по результатам обследования пациент расценивался как неоперабельный в объеме пневмонэктомии, проводилась попытка уменьшения объема предполагаемой резекции (лобэктомия или билобэктомия, нередко с бронхопластическим компонентом) путем проведения предоперационной химиотерапии и ФДТ. Такой подход привел к возможности уменьшения объема резекции у больных, исходно расцениваемых как неоперабельные. Таких больных было восемь – пять в группе ФДТ и три в группе без ФДТ. Резекции оказались микроскопически нерадикальными у одного больного в группе ФДТ (20%) и у всех больных (100%) в группе без ФДТ ($p>0,1$).

Во всех наблюдениях, как у исходно неоперабельных, так и исходно нерезектабельных, последующая операция проводилась путем резекции бронха в зоне, ранее пораженной опухолью. При этом частота R1 в группе ФДТ оказалась невысокой и абсолютно приемлемой для такого тяжелого контингента больных. Следует отметить, что всем этим пациентам проводилась также интраоперационная ФДТ краев резекции, и в первую очередь края резекции бронха, и в последующем клинически значимый местный рецидив не развился ни в одном наблюдении. Анализ эффективности такой методики, однако, не входил в задачи настоящего исследования. Этому вопросу планируется посвятить отдельное диссертационное исследование.

Если вернуться к вопросу эндобронхиального паллиативного лечения центрального НМКРЛ, как отмечено выше, наиболее популярным в мире методом реканализации дыхательных путей является применение полупроводниковых высокоэнергетических лазеров. При такой методике опухолевая ткань нагревается до высоких температур и сжигается, причем глубина воздействия и степень ожога будут зависеть от длины волны используемого лазера, от мощности излучения и от достигаемой опухолевой тканью температуры. Подробно эти механизмы описаны в гл. 1.

Основное преимущество такой лазерной реканализации – достижение быстрого эффекта. Однако, как мы уже отметили и доказали в настоящей работе, сегодня наиболее приемлемым и удобным методом быстрого экстренного или срочного восстановления проходимости дыхательных путей является установка саморасправляющихся эндопротезов. При такой идеологии необходимость агрессивного высокоэнергетического лазерного воздействия, характеризующегося целым рядом неудобств и рисков, отходит на второй план. Преимущества и недостатки лазерного облучения подробно представлены в гл. 6. Представляется более логичным оптимизировать условия проведения лазерной фотодеструкции, лишить эту методику основных недостатков, может быть, даже в ущерб скорости достижения эффекта, так как стен-

тирование полностью решает вопросы лечения критических стенозов дыхательных путей.

Нами разработана метода лазерной реканализации дыхательных путей при их опухолевых стенозах, которая позволяет быстро восстановить просвет и при этом не характеризуется недостатками традиционного высокоэнергетического лазерного воздействия. Суть нашего предложения заключается в оптимизации условий проведения лазерной абляции новообразований трахеи и крупных бронхов, а именно в предотвращении обугливания тканей, неконтролируемой карбонизации, задымления области воздействия, рассеивания излучения. Принципиально важным в нашей идее оказалось проведение лазерного воздействия в среде газа, не поддерживающего горение, например аргона. Также разработано устройство для реализации этого метода. Путем ряда экспериментальных исследований выбраны наиболее удобные параметры лазерного воздействия, а также скорость подачи аргона. Разработанный метод назван нами аргонолазерной абляцией и применен в лечении 46 больных центральным НМКРЛ экзофитными и смешанными стенозами трахеи и крупных бронхов (гл. 6). Оказалось возможным проведение такой лазерной реканализации при гибкой бронхоскопии. Способ зарекомендовал себя как более удобный в реализации, отсутствовало задымление операционного поля, хирург полностью контролировал глубину воздействия высокоэнергетического лазерного излучения. Через 5 суток после проведения процедуры у всех 46 пациентов достигнут полный или выраженный регресс степени стеноза, что оказалось существенно лучше, чем в группе больных, которым проведено традиционное высокоэнергетическое лазерное воздействие на опухолевую ткань. Выживаемость больных, которым проводилась аргонолазерная абляция, также оказалась выше, чем у больных после традиционного лазерного воздействия, хотя этот результат требует дальнейших подтверждений.

Таким образом, в нашем исследовании: обосновано применение ФДТ у больных неоперабельным и нерезектабельным центральным немелкоклеточным раком легкого, разработаны методики позволяющие добиться макси-

мального эффекта и оптимизации методики проведения ФДТ при отсутствии осложнений, в том числе и в сочетании с противоопухолевой химиотерапией, доказана эффективность данного метода лечения, доказана целесообразность применения эндобронхиальной ФДТ в предоперационном режиме. Разработано устройство и методика проведения ФДТ небольших периферических опухолевых образований легких. Разработана новая тактика лечения критических стенозов дыхательных путей, основанная на проведении эндопротезирования как первого этапа лечения независимо от характера стеноза. Предложен новый метод высокоэнергетической лазерной реканализации дыхательных путей. Обобщая наши предложения, накопленный опыт, полученные результаты исследований, технические особенности проведения эндобронхиальных операций, нами предложена новая схема (алгоритм) эндобронхиального лечения центрального распространенного НМКРЛ.

Основной идеологией предложенного алгоритма лечения является положение о том, что эндобронхиальная ФДТ, проводимая с учетом разработанных нами технических новшеств, – основной метод лечения. Это положение является принципиально новым в медицинской научной литературе. Применение разработанного алгоритма эндобронхиального лечения позволяет улучшить продолжительность и качество жизни больных немелкоклеточным раком легкого. Частота полных регрессов составляет 16,7% (13,2–20,5%), выраженных и частичных – не менее 60% (55,1–64,8%).

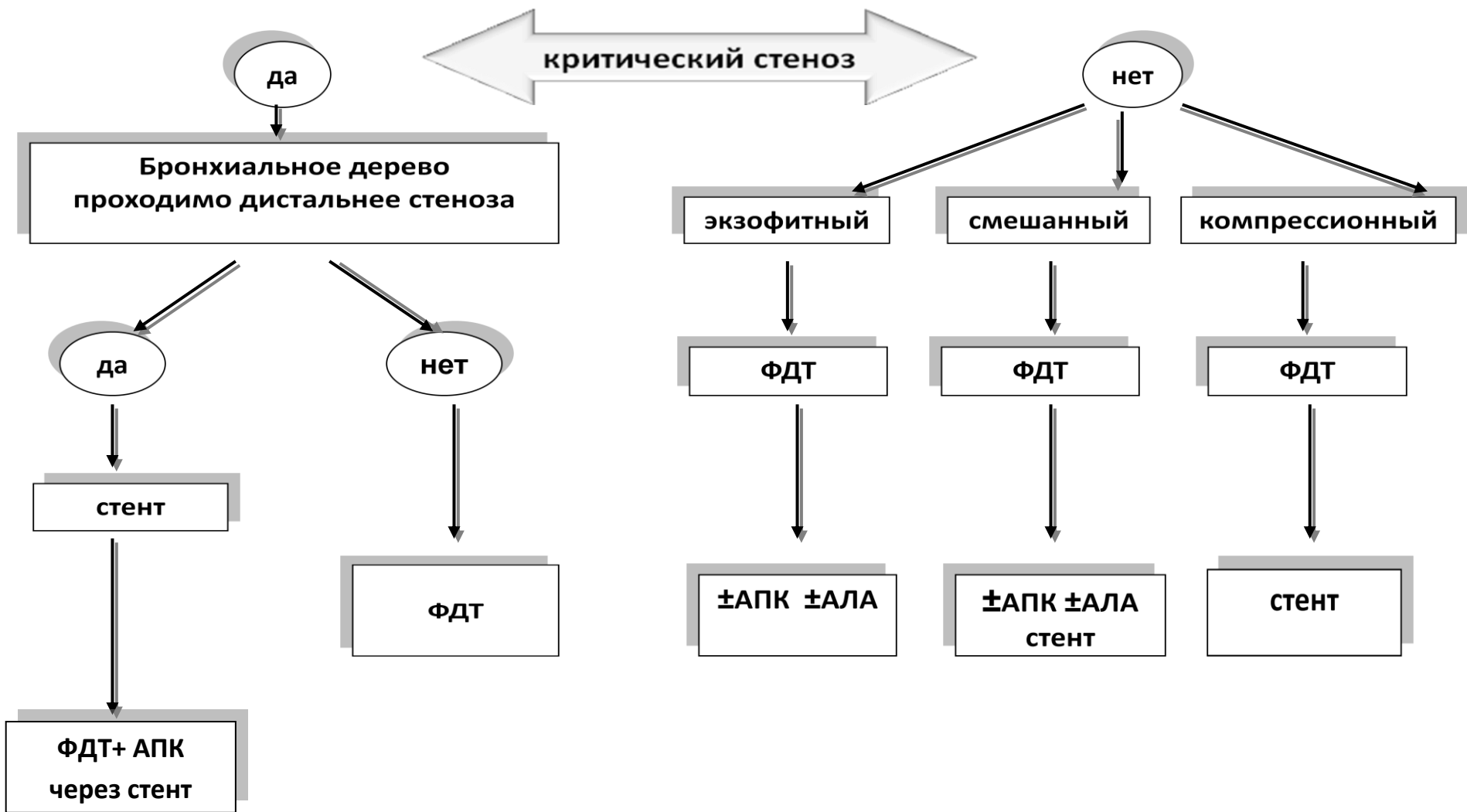
Сразу, однако, стоит оговориться, что в настоящей диссертационной работе не уделено достаточного внимания методу брахитерапии. С одной стороны, это не входило в задачи исследования. С другой – личный опыт применения этого метода свидетельствует о технических неудобствах его реализации, а также о достаточно большом числе отдаленных осложнений, которых лишена ФДТ. Именно как альтернатива традиционным методам лучевого воздействия рассматривается нами метод фотодинамической терапии, действующий, однако, существенно более мягко и без осложнений.

Как и в большинстве предложенных другими авторами алгоритмов эндобронхиального лечения, на первом этапе, выбирая тактику лечения, предстоит ответить на вопросы, нуждается ли пациент в экстренной (срочной) реканализации дыхательных путей и возможно ли ее выполнение. Возможность реканализации зависит от наличия функционирующей, сохранной легочной паренхимы дистальнее зоны стеноза и проходимости соответствующих дистальных бронхов. Например, у больного раком правого легкого опухолевая ткань может распространяться на бифуркацию трахеи и перекрывать просвет устья левого главного бронха, и пациент быстро погибнет от асфиксии. В таких клинических ситуациях восстановление просвета левого главного бронха, даже при невозможности вентиляции правого легкого, позволит существенно улучшить состояние больного и создаст условия для проведения специального противоопухолевого лечения, нередко с перспективным прогнозом. Если пациент нуждается в такой реканализации и ее проведение выполнимо, независимо от характера стеноза (экзофитный, смешанный или компрессионный) наиболее целесообразной представляется установка металлокаркасного эндопротеза, что может быть проведено при гибкой эндоскопии. При этом с целью последующего контроля за состоянием центральной опухоли, профилактики рестеноза в области дистальных краев стента рекомендуется установка непокрытого металлокаркасного стента, что позволит в будущем проводить сеансы ФДТ и аргоноплазменной коагуляции (при необходимости) «через стент». Нередко в клинической практике принято выписать пациента с установленным эндопротезом дыхательных путей по месту жительства для проведения исключительно симптоматической терапии без специального противоопухолевого лечения. Мы с этим положением категорически не согласны и считаем возможным проведение противоопухолевой химиотерапии у большинства больных с критическими стенозами и установленными эндопротезами. Для проведения же локального лечения в таких наблюдениях именно ФДТ является наиболее приемлемой.

В случаях, когда реканализация невозможна, т. е. отсутствует проходимость бронхов дистальнее стеноза, перспективы такого пациента очень сомнительные. Единственным методом эндобронхиального лечения в таких клинических ситуациях может являться только ФДТ, проводимая по возможности вместе с противоопухолевым лекарственным лечением.

В большинстве же наблюдений у больных центральным распространенным НМКРЛ показаний к экстренной реканализации дыхательных путей нет и, соответственно, нет необходимости прибегать к эндобронхиальным операциям «быстрого эффекта». В таких наблюдениях на первом плане вновь проведение эндобронхиальной ФДТ. Причем проведение такого лечения не только можно, но и нужно сочетать с системной противоопухолевой терапией. В большинстве случаев такая тактика позволяет достичь выраженного регресса центральных эндобронхиальных изменений, что иногда открывает перспективы радикального хирургического лечения. Если же этого не происходит и центральный компонент сохраняется в виде экзофитного разрастания опухолевой ткани, может быть применена аргонлазерная абляция или аргонноплазменная коагуляция. При наличии же выраженного компрессионного компонента в формировании стеноза в будущем может встать вопрос о проведении эндопротезирования. Хотя эффективная глубина проникновения красного света при проведении ФДТ позволяет достичь реканализации при компрессионных стенозах при условии небольшой перибронхиальной опухолевой массы.

И наконец, еще одно принципиально важное положение. Эндобронхиальная ФДТ, характеризуясь несомненным противоопухолевым эффектом, не может сама по себе, за один сеанс, привести к значимому эффекту у большинства больных местнораспространенным или диссеминированным НМКРЛ. Ни один существующий лечебный подход в онкологии, даже хирургический, не позволяет добиться излечения такого больного за одну процедуру. Именно поэтому необходим регулярный контроль за состоянием дыхательных путей больных центральным раком легкого и методичное, четко организованное эндобронхиальное лечение, основным компонентом которого должна являться фотодинамическая терапия.



Рациональная схема эндобронхиального лечения неоперабельного центрального НМКРЛ.

Выводы

1. Фотодинамическая терапия характеризуется противоопухолевым эффектом при распространенном НМКРЛ. Проведение фотодинамической терапии в импульсно-периодическом режиме, по сравнению с постоянным, позволяет достичь большего замедления роста опухоли за счет большей эффективности генерации синглетного кислорода.

2. Основная задача эндобронхиального лечения у больных центральным НМКРЛ, восстановление и поддержание проходимости дыхательных путей, в большинстве наблюдений может быть достигнута только комбинацией фотодинамической терапии, эндопротезирования, аргоноплазменной коагуляции и высокоэнергетического лазерного воздействия и в течение нескольких операций. Наибольшей частотой осложнений (12%) имеет место при лазерной фотодеструкция экзофитных опухолей трахеи и бронхов.

3. Эндобронхиальная фотодинамическая терапия, проводимая вместе с химиотерапией, характеризуется эффективностью и безопасностью, позволяет достичь большей частоты ремиссий, большей длительности ремиссий и существенно улучшить годовую выживаемость нерезектабельных и неоперабельных больных центральным НМКРЛ по сравнению с только химиотерапией. При сочетании фотодинамической терапии и противоопухолевого лекарственного лечения 12 месяцев после постановки диагноза пережили 60% больных, против 41% больных, получавших только лекарственное лечение ($p=0,01$).

4. Разработанный метод фотодинамического флуоресцентного контроля эффективности фотодинамической терапии позволяет оптимизировать и индивидуализировать методику проведения ФДТ, сократить ее длительность в два раза, выделить группу больных, которым проведение фотодинамической терапии не показано.

5. Эндопротезирование крупных дыхательных путей саморасправляющимися стентами – оптимальный метод лечения критических стенозов при НМКРЛ, независимо от характера стеноза (экзофитный, смешанный, компрессионный). Последующее проведение фотодинамической терапии «через стент» позволяет достичь средней длительности клинической ремиссии 15 месяцев по сравнению с 9 месяцами в группе больных без фотодинамической терапии ($p=0,006$). Годичная выживаемость составила 67% в группе больных, получавших фотодинамическую терапию, и 44% в группе больных без фотодинамической терапии ($p=0,03$). Проведение эндобронхиального лечения позволяет существенно расширить число больных НМКРЛ, которым может проводиться комплексное лечение заболевания.

6. Фотодинамическая терапия применима в отношении периферического неоперабельного рака легкого. Предложенная методика эндобронхиальной фотодинамической терапии периферического рака легкого и устройство для ее проведения позволили достичь уменьшения в размерах опухоли у 75% больных.

7. Новый способ эндобронхиальной аргонлазерной абляции позволяет удалять экзофитный компонент опухоли в более благоприятных по сравнению с традиционным высокоэнергетическим лазерным воздействием условиях, а именно: предотвращает обугливание тканей, задымление области воздействия, рассеивание излучения и способствует существенному снижению частоты осложнений.

8. Предоперационная эндобронхиальная фотодинамическая терапия, проводимая вместе с химиотерапией, характеризуется эффективностью и безопасностью, позволяет подвергнуть хирургическому лечению отобранных больных, исходно расцененных как нерезектабельные или неоперабельные. Такой подход привел к возможности уменьшения объема резекции, причем среди больных, которым проводилась предоперационная фотодинамическая терапия оперативные вмешательства носили радикальный характер

у 94%, а в группе, получавших только предоперационную химиотерапию – у 54% ($p=0,003$).

9. Разработан рациональный алгоритм эндобронхиального лечения неоперабельного центрального НМКРЛ, включающий в себя фотодинамическую терапию, аргоноплазменную коагуляцию, аргонолазерную абляцию и эндопротезирование. Фотодинамическая терапия – основной метод эндобронхиального лечения неоперабельного центрального стенозирующего рака легкого. Своевременное проведение эндобронхиального лечения, четкая его организация, строгий контроль за результатами лечения, применение различных комбинаций эндобронхиальных методов позволили достичь регресса со стороны опухолевого поражения трахеи и крупных бронхов у 90% больных центральным НМКРЛ.

Практические рекомендации

1. Рациональное применение эндобронхиального лечения открывает новые возможности повышения эффективности медицинской помощи больным раком легкого. В процессе лечения больных центральным распространенным НМКРЛ необходим тщательный контроль за состоянием дыхательных путей, регулярные повторные сеансы эндобронхиального лечения, применение различных комбинаций эндобронхиальных методов в различных клинических случаях.

2. Основным методом эндобронхиального воздействия на опухолевую ткань при центральном НМКРЛ является фотодинамическая терапия, которая должна проводиться в импульсно-периодическом режиме облучения. Повторные лечебные сеансы фотодинамической терапии, при наличии эффекта, рекомендуется проводить с интервалом 3 недели, соответствующим интервалу проведения противоопухолевой химиотерапии. В качестве под-

держивающего лечения фотодинамическую терапию рекомендуется проводить с интервалами 6 недель.

3. Показаниями к проведению эндобронхиальной фотодинамической терапии являются: неоперабельная или нерезектабельная экзофитная, смешанная или компрессионная стенозирующая опухоль дыхательных путей, в том числе в процессе проведения лекарственного противоопухолевого лечения; поражение опухолью сегментарных, долевых, главных бронхов и трахеи; поддержание ремиссии, достигнутой в результате лекарственного лечения НМКРЛ; профилактика рестеноза у больных с установленными эндопротезами дыхательных путей; неадьювантная терапия, проводимая с целью уменьшения объема резекции.

4. Эндобронхиальное высокоэнергетическое лазерное воздействие на опухолевую ткань, осуществляемое в аргоновой среде, является безопасной и удобной альтернативой традиционной лазерной фотодеструкции.

5. Аргоноплазменная деструкция и аргонолазерная абляция в большинстве наблюдений могут рассматриваться как вспомогательные методы для элиминации экзофитной части стенозирующей опухоли после сеанса фотодинамической терапии.

6. Для экстренного (срочного) восстановления проходимости трахеобронхиального дерева методом выбора является установка саморасправляющегося нитинолового эндопротеза, независимо от характера стеноза. Наличие эндопротеза не является противопоказанием для проведения фотодинамической терапии и аргоноплазменной деструкции «через стент», направленных на профилактику прогрессирования стеноза.

7. Проведение фотодинамической терапии рекомендуется сочетать с флуоресцентной диагностикой степени выгорания фотосенсибилизатора в облучаемой ткани, что позволяет существенно оптимизировать методику и результаты лечения.

8. Разработаны методика и устройство для фотодинамической терапии периферических злокачественных опухолей легкого, позволяющее обес-

печить доставку лазерного излучения к новообразованию. Показанием к фотодинамической терапии периферического НМКРЛ являются солитарные первичные опухолевые очаги, диаметр которых не превышает 3 см, или вторичные очаги при удаленной ранее первичной опухоли.

9. Наличие исходно нерезектабельного или неоперабельного центрального местнораспространенного немелкоклеточного рака легкого является показанием к проведению индукционной противоопухолевой химиотерапии в сочетании с эндобронхиальным лечением. При достижении ремиссии больные должны рассматриваться в качестве кандидатов для хирургического лечения.

Литература

1. *Акопов, А. Л.* Пути улучшения результатов хирургического лечения местнораспространенного немелкоклеточного рака легкого : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / А. Л. Акопов. СПб., 2001. 28 С.
2. *Акопов, А. Л.* Комбинированное лечение рака легкого III стадии с применением пред- и интраоперационной фотодинамической терапии / А.Л. Акопов и др. // Фотодинамическая терапия и флуоресцентная диагностика : сб. науч. трудов / под ред. Н. Н. Петрищева. СПб. : Лань, 2011. С.69-78.
3. *Акопов, А. Л.* Эксплоративные торакотомии : причины неоперабельности немелкоклеточного рака легкого / А. Л. Акопов, Ю. Н. Левашев // Вопр. онкологии. 2002. Т. 48, № 1. С. 78–81.
4. *Аминодов, С.А.* Новые направления фотодинамической терапии при немелкоклеточном раке легкого / С. А. Аминодов, М. Л. Гельфонд // Фотодинамическая терапия и флуоресцентная диагностика : сб. науч. трудов / под ред. Н. Н. Петрищева. СПб. : Лань, 2011. С. 78–97.
5. *Аминодов, С. А.* Эндобронхиальная и интраоперационная фотодинамическая терапия рака легкого / С. А. Аминодов, М. Л. Гельфонд, Э. Н. Рябова // Рос. биотерапевт. журн. 2009. Т. 8, № 2. С.27.
6. *Андреева, Т. Н.* Импульсная лазерная гипертермия с наноструктурами фталациновой природы : механизм действия / Т. Н. Андреева, Т. А. Кармакова, А. А. Панкратов и др. // Рос. биотерапевт. журн. 2011. Т. 10, № 1. С. 4.
7. *Армичев, А. В.* Лазер на растворах красителей с накачкой лазером на парах меди и фототерапевтическая установка на их основе : автореф. дис. ... канд. техн. наук / А. В. Армичев. М., 1999. 28 С.

8. *Арсеньев, А. И.* Способ комплексного лечения местно-распространенных злокачественных опухолей бронхов и / или трахеи : патент RU № 2372119 от 10.11.2009 / А. И. Арсеньев, А. С. Барчук, С. В. Канаев и др. // Нов. рос. патенты. URL: <http://partkom.com/patent/ru2372119/>.
9. *Арсеньев, А. И.* Оценка эффективности современных методов первичной и уточняющей диагностики рака легкого / А. И. Арсеньев, А. А. Барчук, К. А. Костицын и др. // Вопр. онкологии. 2014. Т. 60, № 6. С. 695–699.
10. *Арсеньев, А. И.* Рентгеновская и эмиссионная компьютерная томография в диагностике рака легкого / А. И. Арсеньев, Д. С. Бейнусов, Е. В. Левченко и др. // Вопр. онкологии. 2013. Т. 59, № 1. С. 18–24.
11. *Арсеньев, А. И.* Комбинированное эндоскопическое лечение опухолевых поражений центральных бронхов и трахеи с использованием эндотрахеобронхиальных хирургических вмешательств, сочетанной химиолучевой и фотодинамической терапии / А. И. Арсеньев, К. Э. Гагуа, М. Л. Гельфонд и др. // Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. 2014. № 1. С. 41–42.
12. *Арсеньев, А. И.* Способ комбинированного эндоскопического контроля эффективности лечения злокачественных опухолей трахеи и / или бронхов : патент RU № 2365339 от 27.08.2009 / А. И. Арсеньев, А. С. Барчук, А. А. Барчук и др. URL: http://www.freepatent.ru/images/img_patents/2/2539/2539902/patent-2539902.pdf.
13. *Асахин, С. М.* Лучевые реакции и осложнения при паллиативной лучевой терапии больных раком легкого / С. М. Асахин, А. Г. Золотков, В. А. Акишин и др. // Паллиатив. медицина и реабилитация. 1999. № 3. С. 35.
14. *Баллюзек, Ф. В.* Нанотехнологии для медицины / Ф. В. Баллюзек, А. С. Куркаев, Л. Сенте. СПб. : Сезам-Принт, 2008. 103 с.

15. *Барчук, А. С.* Стандарты лечения немелкоклеточного рака легкого / А. С. Барчук // Вестн. РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. 2003. № 1. С. 3–7.
16. *Барчук, А. А.* Новые возможности скрининга рака легкого / А. А. Барчук, А. И. Арсеньев, А. С. Барчук и др. // Поволж. онкол. вестн. 2011. Т. 1, № 1. С. 17–18.
17. *Барчук, А. С.* Актуальные вопросы комбинированного лечения рака легкого / А. С. Барчук, Е. В. Левченко, А. И. Арсеньев и др. // Вопр. онкологии. 2012. Т. 58, № 2. С. 253–259.
18. *Беликов, А. В.* Лазерные биомедицинские технологии : учеб. пособие / А. В. Беликов, А. В. Скрипник. Ч. 1. СПб. : СПбГМУ ИТМО, 2008. 116 С.
19. *Блознялите, Л.* ФДТ перевиваемых опухолей у экспериментальных животных / Л. Блознялите, П. Гинюкас, В. Смельчавичюс // Методы лазерной биофизики и их применение в медицине / под ред. О. К. Скобелкина. Тарту : Изд-во Тартуск. ун-та, 1989. С.74–79
20. *Бойко, А. В.* Брахитерапия (эндобронхиальная лучевая терапия) в лечении больных с опухолями трахеи и бронхов / А. В. Бойко, А. В. Черниченко, И. А. Мещерякова и др. // Вестн. Моск. онкол. о-ва. 2007. № 6–8. С. 7.
21. *Болотина, Л. В.* Опыт комбинированного лечения больных местно-распространенным немелкоклеточным раком легкого / Л. В. Болотина, О. В. Пикин, Л. А. Королева и др. // Онкология : журн. им. П. А. Герцена. 2013. Т. 1, № 5. С. 32–35.
22. *Борисов, В. А.* Биоуправляемая фотодинамическая терапия и реабилитация онкологических больных / В. А. Борисов, С. Л. Загускин // Онкохирургия. 2009. № 2. С. 87.
23. *Борозна, В. Г.* Применение высокоэнергетических лазеров в эндоскопии / В. Г. Борозна, А. Э. Данович, В. А. Стахивевич // Медицинские новости. [Минск]. 2009. № 7. С. 27–30.

24. *Бриль, Г. Е.* Молекулярные аспекты биологического действия низкоинтенсивного лазерного излучения / Г. Е. Бриль // Актуальные проблемы патологии. Саратов : Изд-во Саратов. ун-та, 2001. С.124–136.
25. *Булгакова, Н. Н.* Изучение накопления фотосенсибилизатора Фотодитазин в гиперплазированной ткани предстательной железы человека / Н. Н. Булгакова, Д. М. Ягудаев, А. Е. Сорокатый и др. // Физ. медицина. 2005. Т. 15, №. 2. С.38–34.
26. *Бурмистрова, Н. В.* Сравнительная оценка эффективности фотосенсибилизаторов («фотогем», «фотосенс», «фотодитазин») для фотодинамической терапии в экспериментальных условиях / Н. В. Бурмистрова, М. А. Каплан, Р. А. Бродский и др. // Матер. IV всерос. науч.-практ. конф. «Отечественные противоопухолевые препараты». Москва, 16–18 марта 2005 г. М. : Рос. онкол. науч. центр им. Н. Н. Блохина, 2005. С. 59.
27. *Васильев, И. В.* Результаты восстановления проходимости дыхательных путей у больных с декомпенсированными опухолевыми стенозами трахеи / И. В. Васильев, А. Р. Козак, Б. Б. Шафировский и др. // Науч.-мед. вестн. Центрального Черноземья. 2007. № 30. С. 5–8.
28. *Васильев, Н. Е.* Иммунологические аспекты применения ФДТ в онкологии / Н. Е. Васильев // Рос. биотерапевт. журн. 2009. Т. 8, № 2. С. 31.
29. *Выживаемость* онкологических больных на популяционном уровне (данные первого в России канцер-регистра) / В. М. Мерабишвили, С. П. Попова, И. В. Апалькова и др. // Вопр. онкологии. 2000. Т.46, № 3. С. 263–273.
30. *Гаркуша, Н. Ф.* Характеристика саркомы М-1 крыс / Н. Ф. Гаркуша, Н. Ю. Гончарова // Науч. докл. высш. школы. Биол. науки. 1990. № 6. С. 154–160.

31. *Гейниц, А. В.* Особенности взаимодействия излучения полупроводникового лазера с биологическими тканями / А. В. Гейниц, В. И. Елисеенко // Тезисы докл. III междунар. семинара «Полупроводниковые и твердотельные лазеры в медицине 2000». СПб., 2000. С. 5–8.
32. *Гейниц, А. В.* Возможности ФДТ с фотодитазином в онкологии / А. В. Гейниц, Е. Ф. Странадко // Рос. биотерапевт. журн. 2009. Т. 8, № 2. С. 31–32.
33. *Гельфонд, М. Л.* Возможности фотодинамической терапии в онкологической практике / М. Л. Гельфонд // Физ. медицина. 2005. Т. 15, № 2. С. 33–37.
34. *Гельфонд, М. Л.* Фотодинамическая терапия в онкологии / М. Л. Гельфонд // Практик. онкология. 2007. Т. 8, № 4. С. 204–210.
35. *Гельфонд, М. Л.* Плановая и неотложная ФДТ в онкологической клинике / М. Л. Гельфонд, А. И. Арсеньев, Е. В. Левченко и др. // Фотодинам. терапия и фотодиагностика. 2012. № 1. С. 28–29.
36. *Гельфонд, М. Л.* Фотодинамическая терапия в комбинированном лечении злокачественных новообразований : настоящее и будущее / М. Л. Гельфонд, А. И. Арсеньев, Е. В. Левченко и др. // Лазерная медицина. 2012. Т. 16, № 2. С. 25–30.
37. *Гельфонд, М. Л.* Эндоскопическая лазерная деструкция в комбинированном лечении рака лёгкого / М. Л. Гельфонд, А. С. Барчук, С. В. Канаев // Вопр. онкологии. 1996. Т. 42, № 2. С. 37–40.
38. *Герасин, В. А.* Бронхофиброскопические трахеобронхиальные хирургические вмешательства с помощью электрохирургического инструментария / В. А. Герасин и др. // Достижения современной бронхофиброскопии : матер. междунар. симпоз. Москва ; Токио, 1985. С. 103–107.
39. *Герасин, В. А.* Endobronchial electrosurgery / В. А. Герасин, Б. Б. Шафировский // Chest. 1988. Vol. 93. P. 270–274.

40. Глушко, В. А. Современные возможности хирургического лечения больных немелкоклеточным раком легкого I–III стадии / В. А. Глушко, К. И. Колбанов, О. В. Пикин и др. // Онкология : журн. им. П. А. Герцена. 2012. № 2. С. 4–10.
41. Давыдов, М. И. Хирургическое лечение больных раком легкого с тяжелыми сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями / М. И. Давыдов, Р. С. Акчурин, С. С. Герасимов // Хирургия. 2012. № 7. С. 18–26.
42. Давыдов, М. И. Анализ состояния и концепция модернизации радиационной онкологии и медицинской физики в России / М. И. Давыдов, А. В. Голанов, С. В. Канаев // Вопр. онкологии. 2013. Т. 59, № 5. С. 529–538.
43. Давыдов, М. И. Скрининг злокачественных опухолей : современное состояние и перспективы / М. И. Давыдов, Д. Г. Заридзе // Вестн. Моск. онкол. о-ва. 2014. № 3. С. 2–6.
44. Давыдов, М. И. Особенности клинического течения и прогноза периферического рака легкого у женщин / М. И. Давыдов, Б. Е. Полоцкий, Э. Э. Жураев // Вестн. РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. 2011. Т. 22, № 3. С. 47–54.
45. Давыдов, М. И. Хирургическое лечение метастазов рака почки в легких / М. И. Давыдов, В. Б. Матвеев, Б. Е. Полоцкий и др. // Рос. онкол. журн. 2003. № 4. С. 15–19.
46. Жилина, Н.М. Применение методов обработки данных в медицинских исследованиях : методические рекомендации / Н. М. Жилина // Новокузнецк : Изд-во ГОУ ДПО «НГИУВ» Росздрава, 2007. 44 с.
47. Загускин, С. Л. Внутриклеточные механизмы лазерной терапии / С. Л. Загускин // «МИС-РТ». 2005. № 36. С. 21–30. URL: <http://www.ikar.udm.ru/sb/sb36-3.htm>.
48. Загускин, С. Л. Гипотеза о возможной физической природе сигналов внутриклеточной и межклеточной синхронизации ритмов синте-

- за белка / С. Л. Загускин // Изв. Рос. акад. наук. Сер. биологическая. 2004. № 4. С. 389–394.
49. *Загускин, С. Л.* Лазерная и биоуправляемая квантовая терапия / С. Л. Загускин, С. С. Загускина. М. : Квант. медицина, 2005. 220 с.
50. *Злокачественные новообразования в России* / под ред. В. И. Чиссова. М. : Медицина, 2002. 263 С.
51. *Илларионов, В. Е.* Основы лазерной терапии / В. Е. Илларионов. М. : Респект, 1992. 123 С.
52. *Казачкина, Н. И.* Эффективность сочетанного использования фотодинамической терапии и химиотерапии в эксперименте / Н. И. Казачкина, Р. И. Якубовская, В. В. Соколов и др. // Рос. биотерапевт. журн. 2007. Т.6, № 1. С. 16.
53. *Калинин, П. С.* Изолированная химиоперфузия лёгкого в лечении его метастатического поражения / П. С. Калинин, Е. В. Левченко, К. Ю. Сенчик и др. // Вопр. онкологии. 2014. Т. 60, № 6. С. 673–678.
54. *Каплан, М. А.* Оценка эффективности комбинированного воздействия ФДТ и ХТ в эксперименте / М. А. Каплан, Г. В. Пономарев, Н. В. Бурмистрова и др. // Рос. биотерапевт. журн. 2009. Т. 8, № 2. С. 34–35.
55. *Каплан, М. А.* Влияние плотности световой энергии на противоопухолевую эффективность фотодинамической терапии с фотодитазином / М. А. Каплан, Ю. С. Романко, В. В. Попучиев и др. // Лазерная медицина. 2005. Т. 9, № 2. С. 46–53.
56. *Каплан, М. А.* Действие фотодинамической терапии с фотодитазином на рост и функциональную морфологию саркомы М-1 / М. А. Каплан, Ю. С. Романко, В. В. Попучиев и др. // Лазерная медицина. 2005. Т. 9, вып. 4. С.41–47.
57. *Кешта, Р. А.* Экспрессия молекулярно-биологических маркеров при саркомах мягких тканей / Р. А. Кешта, Е. В. Степанова, М. Р.

Личиницер // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. 2002. Т. 13, № 4. С. 6-13.

58. *Клебанов, Г. И.* Первичные и вторичные молекулярно-клеточные механизмы квантовой терапии оптического диапазона спектра / Г. И. Клебанов // Проблемы физической биомедицины : сб. науч. работ / под ред. Г. Е. Брилля. Саратов : Изд-во Саратов. ун-та, 2003. С. 42–52.
59. *Колбанов, К. И.* Хирургическое и комбинированное лечение больных немелкоклеточным раком легкого IIIA-B стадии / К. И. Колбанов, А. Х. Трахтенберг, А. В. Бойко и др. // Онкология : журн. им. П. А. Герцена. 2013. Т. 1, № 5. С. 4–9.
60. *Колбанов, К. И.* К вопросу о стандартах лечения больных немелкоклеточным раком легкого с регионарными внутригрудными метастазами / К. И. Колбанов, А. Х. Трахтенберг, О. В. Пикин и др. // Онкология : журн. им. П. А. Герцена. 2014. Т. 2, № 2. С. 3–7.
61. *Конов, В. И.* Фундаментальные достижения оптики и лазерной физики для медицины / В. И. Конов, В. В. Осико, И. А. Щербаков // Вестн. Рос. акад. мед. наук. 2004. Т. 74, № 2. С. 99–113.
62. *Кочнева, Е. В.* Фотодинамическая терапия в онкологической практике / Е. В. Кочнева, В. А. Привалов // Лазерная медицина. 2005. Т. 9, вып. 3. С. 7–13.
63. *Красновский, А. А.* Фотодинамическое действие и синглетный кислород / А. А. Красновский // Биофизика. 2004. Т. 9, № 2. С. 305–321.
64. *Кривонос, О. В.* Меры по реализации онкологической программы и постановления Правительства Российской Федерации по совершенствованию онкологической помощи населению / О. В. Кривонос, В. И. Чиссов, В. В. Старинский // VII съезд онкологов России «Совершенствование медицинской помощи при онкологических заболеваниях, включая проблемы детской гематологии и онкологии. Нацио-

нальная онкологическая программа» : матер. междунар. симпоз. Москва, 29–30 октября 2009 г. М. : МНИОИ им. П. А. Герцена Росмедтехнологий, 2009. С. 3–5.

65. *Кудинова, Н. В.* Фотодинамическая терапия опухолей : иммунологический аспект лечения / Н. В. Кудинова, Т. Г. Березов // Рос. биотерапевт. журн. 2010. Т. 9, № 1. С. 69–76.
66. *Кудрявцев, Д. В.* Суперфракционирование в лучевой терапии немелкоклеточного рака легкого / Д. В. Кудрявцев, Ю. С. Мардынский, В. Н. Медведев и др. // Рос. онкол. журнал. 2003. № 2. С. 10–16.
67. *Лазеры в клинической медицине* / под ред. С. Д. Плетнёва. М. : Медицина, 1981. 400 С. (Руководство).
68. *Лазеры в медицине* / под ред. Н. Н. Петрищева. СПб. : Бином ; Невский Диалект, 1999. 108 с.
69. *Левченко, Е. В.* Скрининг рака легкого / Е. В. Левченко // Практич. онкология. 2010. Т. 11, № 2. С. 87–94.
70. *Леднев, В. В.* Биоэффекты слабых комбинированных, постоянных и переменных магнитных полей / В. В. Леднев // Биофизика. 1996. Т. 41. С. 224–232.
71. *Ложкина, Н. В.* Эндоскопическая коррекция при сочетанном неопластическом стенозе пищевода и трахеи / Н. В. Ложкина, В. Н. Новиков, А. С. Нагаев // Эндоскопия. 2012. № 4. С. 21–27.
72. *Малов, А. Н.* Физические основы лазерной терапии / А. Н. Малов, С. Н. Малов, В. В. Черный. Иркутск : ИФ ИЛФ СО РАН, 1997. Препринт № 2. 46 с.
73. *Мерабишвили, В. М.* Статистика рака легкого (заболеваемость, смертность, выживаемость) / В. М. Мерабишвили, О. Т. Дятченко // Практическая онкология. 2000. № 3. С. 3–7.
74. *Морозова, Н. Б.* Сравнение официальных препаратов для ФДТ в эксперименте *in vivo* / Н. Б. Морозова, Т. Н. Андреева, Р. И. Якубовская и др. // Рос. биотерапевт. журн. 2009. Т. 8, № 2. С. 38.

75. *Москалик, К. Г.* Экспериментальное и клиническое обоснование противоопухолевого действия импульсного лазерного излучения : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / К. Г. Москалик. Л., 1990. 45 С.
76. *Неворотин, А. И.* Анализ лазерных поражений живой ткани / А. И. Неворотин, А. А. Воднев, Д. П. Агапов и др. // Актуальные проблемы лазерной медицины : сб. науч. трудов / под ред. Н. Н. Петрищева. СПб. : Изд-во СПбГМУ, 2001. С. 46–63.
77. *Низкоинтенсивная лазерная терапия* / под общ. ред. С. В. Москвина, В. А. Буйлина. М. : ТОО «Фирма „Техника“», 2000. 724 с.
78. *Новиков, В. Н.* Стентирование пищевода и пищеводных анастомозов при неопластическом стенозе / В. Н. Новиков, Н. В. Ложкина // Вестн. хирургии им. И. И. Грекова. 2014. Т. 173, № 2. С. 14–17.
79. *Новиков, Г.А.* Организация паллиативной помощи онкологическим больным и методы ее совершенствования / Г. А. Новиков, Б. М. Прохоров // Вопр. онкологии. 1995. № 2. С. 27–28.
80. *Овчинников, А. А.* Применение эндопротезов при опухолевых и рубцовых стенозах трахеи и главных бронхов / А. А. Овчинников, Р. В. Середин // Вестн. оториноларингологии. 2004. № 2. С. 23–28.
81. *Осипова, Н. А.* Возможности эндотрахеальной и эндобронхиальной хирургии и терапии в онкологии / Н. А. Осипова, О. В. Пикин, В. В. Соколов и др. // Онкохирургия. 2010. Т. 2, № 1. С. 4–13.
82. *Отдельнова, О. Б.* Предклиническая оценка фотосенсибилизатора и источника света для оптимизации ФДТ / О. Б. Отдельнова, М. Л. Гельфонд, А. З. Хашукаева и др. // Рос. биотерапевт. журн. 2009. Т. 8, № 2. С. 38–39.
83. *Панкратов, А. А.* Нанокompозиты на основе ряда фталоцианинов как потенциальные фармакологические средства для ФДТ ЗНО / А. А. Панкратов, Т. Н. Андреева, Р. И. Якубовская и др. // Рос. биотерапевт. журн. 2011. Т. 10, № 1. С. 45.

84. Папаян, Г. В. Флуоресцентная эндоскопическая видеосистема / Г. В. Папаян, Канг Ук // Оптический журн. 2006. № 10. С. 94–99.
85. Паршин, В. Д. Современная идеология хирургического лечения метастатических опухолей легких / В. Д. Паршин, О. В. Пикин, А. Х. Трахтенберг и др. // Хирургия. 2009. № 9. С. 4–12.
86. Петровский, В. Ю. Фотодинамическая терапия в многокомплексных программах лечения злокачественных новообразований / В. Ю. Петровский, В. А. Титова, Е. Ф. Странадко // Рос. биотерапевт. журн. 2008. Т. 7, № 1. С. 23.
87. Петухов, М. И. Влияние фотодинамического воздействия на состояние системы микроциркуляции тканей / М. И. Петухов, В. И. Козлов, О. А. Герман // Применение лазеров в науке и технике. Вып. 8. Иркутск : Изд-во Иркут. филиала Ин-та лазерной физики СО РАН, 1996. С. 168–174.
88. Пикин, О. В. Метастатические опухоли легких : возможности диагностики и место хирургического метода в лечении : дис. ... д-ра мед. наук / О. В. Пикин. М., 2006. 182 с.
89. Пикин, О. В. Хирургический метод в диагностике и лечении больных с очаговыми образованиями в легких при раке молочной железы / О. В. Пикин, А. Х. Трахтенберг, В. В. Осипов, К. И. Колбанов, Д. Н. Астахов, А. С. Сухотько // Сибирский онкологический журнал. 2012. № 6. С. 21–25.
90. Поддубный, Б. К. Бронхоскопия в паллиативном лечении больных раком легкого / Б. К. Поддубный, М. И. Давыдов, Г. В. Унгиадзе и др. // Вестн. РОНЦ. 2003. № 1. С. 33–36.
91. Полищук, Т. В. Качество жизни больных немелкоклеточным раком легкого III стадии после комбинированного лечения / Т. В. Полищук, С. А. Тузиков, Л. А. Балацкая и др. // Сибир. онкол. журн. 2009. Т. 35, № 5. С. 11–16.

92. *Порханов, В. А.* Влияние вихревого магнитного поля на клетки рака легкого in vitro / В. А. Порханов, Н. Г. Бахмутский, В. Н. Бодня и др. // *Фундаментал. исслед.* 2011. № 11, ч.2. С. 350–353.
93. *Порханов, В. А.* Современные аспекты лечения пациентов с верхушечным раком легкого / В. А. Порханов, И. С. Поляков, В. Н. Бодня и др. // *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия.* 2008. № 1. С. 46–52.
94. *Привалов, В. А.* Особенности формирования некроза опухоли после фотодинамической терапии с хлориновым сенсibilизатором E₆ в эксперименте / В. А. Привалов, А. В. Лаппа, Э. Н. Бикбов // *Фотодинамическая терапия и флуоресцентная диагностика : сб. науч. трудов / под ред. Н. Н. Петрищева.* СПб. : Лань, 2011. С.237–251.
95. *Рагулин, Ю. А.* Роль фотодинамической терапии в комбинированном лечении рака легкого / Ю. А. Рагулин, М. А. Каплан, В. Н. Медведев и др. // *Рос. биотерапевт. журн.* 2008. Т. 7, № 1. С.23–24.
96. *Сборник* методических рекомендаций и пособий для врачей по лазерной хирургии. М. : ГНЦ лазерной медицины МЗ РФ, 2000. 147 С.
97. *Скобелкин, О.К.* Применение лазера в хирургии / О. К. Скобелкин, Е. И. Брехов, В. И. Корепанов // *Хирургия.* 1983. № 3. С. 15–18.
98. *Скулачев, В. П.* Кислород в живой клетке – добро и зло / В. П. Скулачев // *Соросовский образоват. журн.* 1996. № 3. С.4–10.
99. *Соколов, В. В.* Эндобронхиальная хирургия и фотодинамическая терапия при раннем центральном раке легкого / В. В. Соколов // *Федеральный справочник.* 2009. Т. 10. С. 321–324.
100. *Соколов, В. В.* Эндоскопическая хирургия опухолей трахеи и бронхов : дис. ... д-ра мед. наук / В. В. Соколов. М., 1993.
101. *Соколов, В. В.* Фотодинамическая терапия больных центральным раком легкого / В. В. Соколов, Е. В. Филоненко, А. Х. Трахтенберг и др. М. : МНИОИ им. П. А. Герцена Росмедтехнологий, 2008. 15 с.

102. *Соколов, В. В.* Эндоскопическая флуоресцентная диагностика (ФД) и фотодинамическая терапия (ФДТ) с препаратами радахлорин, фотогем, фотосенс и аласенс при облигатных формах предрака, раннем и стенозирующем раке органов дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта / В. В. Соколов, Е. С. Карпова, Л. В. Телегина и др. // Фотодинамическая терапия и флуоресцентная диагностика : сб. науч. трудов / под ред. Н. Н. Петрищева. СПб. : Лань, 2011. С. 233–234.
103. *Соколов, В. В.* Фотодинамическая терапия злокачественных опухолей основных локализаций с препаратами Фотогем и Фотосенс (результаты трехлетних наблюдений) / В. В. Соколов, Е. Ф. Странадко, Н. Н. Жаркова и др. // Вопр. онкол. 1995. Т. 41, № 2. С. 134–138.
104. *Соколов, В. В.* Эндобронхиальная хирургия и фотодинамическая терапия при злокачественных опухолях трахеи и бронхов / В. Соколов, Л. В. Телегина, А. А. Трахтенберг и др. // Рос. онкол. журн. 2010. № 3. С. 4–9.
105. *Соколов, В. В.* Клинический опыт МНИОИ им. П.А. Герцена по диагностике и эндобронхиальному лечению больных ранним центральным раком легкого / В. В. Соколов, Л. В. Телегина, А. А. Гладышев, С. А. Соколов // Онкология : журн. им. П. А. Герцена. 2014. № 4. С. 4–10.
106. *Соколов, В. В.* Эндобронхиальная хирургия и фотодинамическая терапия при первично-множественном раке легкого / В. В. Соколов, Л. В. Телегина, А. Х. Трахтенберг и др. // Хирургия : журн. им. Н. И. Пирогова. 2010. № 7. С. 28–31.
107. *Соколов, В. В.* Эндобронхиальная хирургия и фотодинамическая терапия при злокачественных опухолях трахеи и бронхов / В. В. Соколов, Л. В. Телегина, А. Х. Трахтенберг и др. // Рос. онкол. журн. 2010. № 3. С. 4–9.

108. *Соколов, В. В.* Современные возможности эндобронхиальной хирургии и фотодинамической терапии злокачественных опухолей трахеи и бронхов / В. В. Соколов, Л. В. Телегина // Рос. онкол. журн. 2010. № 3. С. 46–49.
109. *Соколов, В. В.* Фотодинамическая терапия : история развития и состояние проблемы / В. В. Соколов, Р. И. Якубовская, Е. А. Лукьянец // Хирургия. 2008. № 5. С.15–21.
110. *Странадко, Е. Ф.* Фотодинамическая терапия : наукометрическое исследование / Е. Ф. Странадко, В. Н. Каменская // Лазерная медицина. 2013. Т. 17, № 2. С. 44–49.
111. *Торакальная хирургия* / под ред. Л.Н.Бисенкова. СПб.: Изд-во: Гиппократ, 2004. 1920С. (Руководство для врачей).
112. *Трахтенберг, А. Х.* Клиническая онкопульмонология / А. Х. Трахтенберг, В. И. Чиссов. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2000. 599 С.
113. *Ударцева, О. О.* Влияние фотодинамически индуцированной генерации АФК на состояние митохондрий и лизосом культивируемых мезенхимных стромальных клеток человека / О. О. Ударцева, Е. Р. Андреева, Ю. В. Рылова и др. // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. 2010. Т. 4. С. 38–42.
114. *Филоненко, Е.* Флуоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия в онкологии / Е. Филоненко // Наука в России. 2012. № 4. С. 4–9.
115. *Фотодинамическая терапия и флуоресцентная диагностика* : сб. науч. трудов / под ред. Н. Н. Петрищева. СПб. : Лань, 2011. 296 с.
116. *Хирургическое и эндоскопическое лечение карциноидных опухолей легких* : пособие для врачей / А. Х. Трахтенберг, В. В. Соколов, Г. А. Франк и др. М. : МНИОИ им. П. А. Герцена, 2004. 17 с.
117. *Цыб, А. Ф.* Клинические аспекты фотодинамической терапии / А. Ф. Цыб, М. А. Каплан, Ю. С. Романко и др. Калуга : Изд-во науч. лит. Н. Ф. Бочкаревой, 2009. 204 с., 265 ил.

118. *Черемисина, О. В.* Современные возможности эндоскопических лазерных технологий в клинической онкологии / О. В. Черемисина, М. В. Вусик, А. Н. Солдатов и др. // Сибир. онкол. журн. 2007. № 4. С. 5–11.
119. *Чиссов, В. И.* Онкология России в свете национальной противораковой программы / В. И. Чиссов // Федеральный справочник. 2009. Т. С. 317–324.
120. *Шафировский, Б. Б.* Диагностика и бронхоскопическое хирургическое лечение опухолевых и рубцовых стенозов трахеи и крупных бронхов / Б. Б. Шафировский : автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 1995. 43 С.
121. *Шафировский, Б. Б.* Возможности фотодинамической терапии в комплексном лечении аденокистозного рака и карциноидов трахеобронхиального дерева / Б. Б. Шафировский, А. Р. Козак, Т. В. Трунина и др. // Фотодинам. терапия и фотодиагностика. 2012. № 1. С. 44–45.
122. *Шафировский, Б. Б.* Возможности бронхоскопической ФДТ при лечении злокачественных опухолей трахеи и крупных бронхов / Б. Б. Шафировский, И. П. Савинов, С. М. Лазарев и др. // Лазерная медицина. 2011. Т. 2, № 2. С. 76–76.
123. *Шинкаренко, Н. В.* Химические свойства синглетного молекулярного кислорода и значение его в биологических системах / Н. В. Шинкаренко, В. Б. Алесковский // Успехи химии. 1982. Т. LI, № 5. С. 713–735.
124. *Яблонский, П. К.* Особенности лечебной тактики у больных с декомпенсированным стенозом трахеи злокачественного генеза / П. К. Яблонский, Б. Б. Шафировский, А. Р. Козак и др. // Вестн. хирургии им. И. И. Грекова. 2008. Т. 5, № 5. С. 11–16.
125. *Якубовская, Р. И.* Влияние фотодинамической терапии на состояние иммунной системы и антиоксидантный статус у онкологических

БОЛЬНЫХ / Р. И. Якубовская, В. В. Соколов, Е. Р. Немцова и др. // Рос. онкол. журн. 1997. № 2. С. 27–32.

126. *Agostinis, P.* Photodynamic therapy of cancer: an update / P. Agostinis, K. Berg, K. Cengel et al. // *CA Cancer J. Clin.* 2011. Vol. 61. P. 250–281.
127. *Agarwal, M. L.* Photodynamic therapy induces rapid cell death by apoptosis in L5178Y mouse lymphoma cells / M. L. Agarwal, M. E. Clay, E. J. Harvey et al. // *Cancer Res.* 1991. Vol. 51. P. 5993–5996.
128. *Allison, R.* Photodynamic therapy (PDT) for lung cancer / R. Allison, K. Moghissi, G. Downie et al. // *Photodiagnosis and photodynamic therapy.* 2011. Vol. 8, No. 3. P. 231–239.
129. *Allison, R.* Photodynamic Therapy (PDT) : PDT Mechanisms / R. Allison, K. Moghissi // *Clin Endosc.* 2013. Vol. 46. P. 24–29
130. *Allison, R. R.* Photosensitizers in clinical PDT / R. R. Allison, G. H. Downie, R. Cuenca R. et al. // *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy.* 2004. No. 1. P. 27–42.
131. *Allison, R. R.* Clinical PD/PDT in North America : an historical review / R. R. Allison, H. C. Mota, C. H. Sibata // *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy.* 2004. No. 1. P. 263–277.
132. *Allison, R. R.* Photodiagnosis for cutaneous malignancy : a brief clinical and technical review / R. R. Allison, C. H. Sibata // *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy.* 2008. No. 5. P. 247–250.
133. *Allison, R. R.* Oncologic photodynamic therapy photosensitizers : a clinical review / R. R. Allison, C. H. Sibata // *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy.* 2010. Vol. 7, No. 2. P. 61–75.
134. *Allison, R. R.* Future PDT / R. R. Allison // *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy.* 2009. No. 6. P. 231– 234.
135. *Allison, R. R.* Photodynamic therapy : oncologic horizons / R. R. Allison // *Future Oncol.* 2014. Vol. 10, No. 1. P.123–124

136. *Ayers, M. L.* Rigid bronchoscopy in the twenty-first century / V. I. Ayers, J. F. Beamis Jr. // *Clin. Chest Med.* 2001. Vol. 22. P. 355–364.
137. *Becker, H. D.* Endobronchial treatment of malignant airway obstructions / H. D. Becker // *Dtsch. Med. Wochenschr.* 2009. Vol. 134, No. 10. P. 454–460.
138. *Bekci, T. T.* An adenoid cystic carcinoma case treated with resector balloon / T. T. Bekci, G. Karaagac, C. Aydemir et al. // *Journ. Bronchol.* 2008. Vol. 15. P. 64–66.
139. *Bergler, W.* Treatment of recurrent respiratory papillomatosis with argon plasma coagulation / W. Bergler, M. Honig, K. Gotte et al. // *Journ. Laryngol. Otolol.* 1997. Vol. 111. P. 381–384.
140. *Bolliger, C. T.* Multimodality treatment of advanced pulmonary malignancies / C. T. Bolliger // *Interventional Bronchoscopy* / ed. by C.T. Bolliger, P.N. Mathur. Basel et al. : Karger, 2000. P. 187–196.
141. *Bolliger, C. T.* Covered Wallstent insertion in a patient with conical tracheobronchial stenosis / C. T. Bolliger, A. Arnoux, M. V. Oeggerli et al. // *Journ. Bronchol.* 1995. Vol. 2. P. 215–219.
142. *Bolliger, C. T.* Use of studded Polyflex stents in patients with neoplastic obstructions of the central airways / C. T. Bolliger, A. Breitenbuecher, M. Brutsche et al. // *Respiration.* 2004. Vol. 71. P. 83–87.
143. *Bolliger, C. T.* An Airway Wallstent for the treatment of tracheobronchial malignancies / C. T. Bolliger, M. Heitz, R. Hauser et al. // *Thorax.* 1996. Vol. 51. P. 1127–1129.
144. *Bolliger, C. T.* ERS / ATS statement on interventional pulmonology : European Respiratory Society / American Thoracic Society / C. T. Bolliger, P. N. Mathur, J. F. Beamis et al. // *Eur. Respir. Journ.* 2002. Vol. 19. P. 356–373.
145. *Bolliger, C. T.* Therapeutic bronchoscopy with immediate effect : laser, electrocautery, argon plasma coagulation and stents / C. T. Bolliger,

- T. G. Sutedja, J. Strausz et al. // *Eur. Respir. Journ.* 2006. Vol. 27. P. 1258–1271.
146. *Bonnett, R.* Photodynamic therapy in historical perspective / R. Bonnett // *Rev. Contemp. Pharmacother.* 1999. Vol. 10. No. 1. P. 1–17.
147. *Bonnett, R.* Porphyrins as photosensitizers / R. Bonnett, M. C. Berenbaum // *Photosensitizing compounds : their chemistry, biology and clinical use* / ed. by G. Bock, S. Harriett Ciba Foundation Symp. Chichester, UK : Wiley, 1989. P. 40–53. (Ciba foundation symp.).
148. *Borisov, V. A.* Application of selective chronophototherapy in patients with breast cancer and skin melanoma for correction of immunological disorders / V. A. Borisov, O. A. Guseva, S. S. Grigoriyn // *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy.* 2010. Vol. 7. P. 14.
149. *Boujaoude, Z.* Cryosurgery for the immediate treatment of acute central airway obstruction / Z. Boujaoude, D. Young, R. Lotano et al. // *Journ. Bronchol. & Interventional Pulmonol.* 2013. Vol. 20, No. 1. P. 45–47.
150. *Boyle, R. W.* Structure and biodistribution relationships of photodynamic sensitizers / R. W. Boyle, D. Dolphin // *Journ. Photochem. Photobiol. B.* 1996. Vol. 64. P. 469–485.
151. *Brambilla, E.* The new World Health Organization classification of lung tumours / E. Brambilla, W. D. Travis, T. W. Colby et al. // *Eur. Respir. Journ.* 2001. Vol. 18. P. 1059–1068.
152. *Brancaleon, L.* Laser and non-laser light sources for photodynamic therapy / L. Brancaleon, H. Moseley // *Lasers Med. Sci.* 2002. Vol. 17. P. 173–186.
153. *Brand, E.* Electrosurgical debulking of ovarian cancer : a new technique using the argon beam coagulator / E. Brand, N. Pearlman // *Gynecol. Oncol.* 1990. Vol. 39. P. 115–118.

154. *Cai, X. J.* Photodynamic therapy for intractable bronchial lung cancer / X. J. Cai, W. M. Li, L. Y. Zhang et al. // *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*. 2013. Vol. 10, No. 4. P. 672–676.
155. *Canak, V.* Combination of interventional pulmonology techniques (Nd:YAG laser resection and brachytherapy) with external beam radiotherapy in the treatment of lung cancer patients with Karnofsky Index < or =50 / V. Canak, B. Zarić, A. Milovancev et al. // *Journ. Buon*. 2006. Vol. 11. No. 4. P. 447–456.
156. *Capaccio, P.* Flexible argon plasma coagulation treatment of obstructive tracheal metastatic melanoma / P. Capaccio, A. Peri, P. Fociani et al. // *Amer. Journ. Otolaryngol*. 2002. Vol. 23. P. 253–255.
157. *Capella, M. A. M.* A light in multidrug resistance : photodynamic treatment of multidrug-resistant tumors / M. A. M. Capella, L. S. Capella // *Journ. Biomed. Sci*. 2003. Vol. 10. P. 361–366.
158. *Castano, A. P.* Mechanisms in photodynamic therapy. Pt 3. Photosensitizer pharmacokinetics, biodistribution, tumor localization and modes of tumor destruction / A. P. Castano, T. N. Demidova, M. R. Hamblin // *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*. 2005. No. 2. P. 91–106.
159. *Castano, A. P.* Mechanisms in photodynamic therapy. Pt 2. Cellular signaling, cell metabolism and modes of cell death / A. P. Castano, T. N. Demidova, M. R. Hamblin // *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*. 2005. No. 2. P. 1–23.
160. *Cavaliere, S.* Laser bronchoscopy / S. Cavaliere, J. F. Dumon // *Progress Respiratory Research*. Basel : Karger, 2000. P.108–119.
161. *Cavaliere, S.* Endoscopic treatment of malignant airway obstructions in 2,008 patients / S. Cavaliere, F. Venuta, P. Foccoli et al. // *Chest*. 1996. Vol. 110. P. 1536–1542.
162. *Charles, B. S.* Photodynamic therapy for the treatment of non-small cell lung cancer / B. S. Charles, S. F. Joseph II, G. Eli et al. // *Journ. Thorac. Dis*. 2012. Vol. 4, No. 1. P. 63–75.

163. *Charlson, M. E.* A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies : development and validation / M. E. Charlson, P. Pompei, K. Ales et al. // *Journ. Chron. Dis.* 1987. Vol. 40. P. 373–383.
164. *Chen, B.* Blood flow dynamics after photodynamic therapy with verteporfin in the RIF-1 tumor / B. Chen, B. W. Pogue, I. A. Goodwin et al. // *Radiat. Res.* 2003. Vol. 160. P. 452–459.
165. *Chen, B.* Antivascular tumor eradication by hypericin-mediated photodynamic therapy / B. Chen, T. Roskams, P. A. Witte de // *Journ. Photochem. Photobiol. B.* 2002. Vol. 76. P. 509–513.
166. *Cheng, C.* Photodynamic therapy selectively enhances liposomal doxorubicin uptake in sarcoma tumors to rodent lungs / C. Cheng, E. Debeffe, A. Haouala et al. // *Lasers Surg. Med.* 2010. Vol. 42, No. 5. P. 91–99.
167. *Chhajed, P. N.* Therapeutic bronchoscopy interventions before surgical resection of lung cancer / P. N. Chhajed, R. Eberhardt, H. Dienemann et al. // *Ann. Thorac. Surg.* 2006. Vol. 81. P. 1839–1843.
168. *Chin, C. S.* Airway Stents / C. S. Chin, V. Litle, J. Yun et al. // *Ann. Thorac. Surg.* 2008. Vol. 85. P. 792–796.
169. *Colt, H. G.* Bronchoscopic resection of Wallstent-associated granulation tissue using argon plasma coagulation / H. G. Colt // *Journ. Bronchol.* 1998. No. 5. P. 209–212.
170. *Colt, H. G.* In vitro study of the safety limits of bronchoscopic argon plasma coagulation in the presence of airway stents / H. G. Colt, S. W. Crawford // *Respirology.* 2006. Vol. 11. P. 643–647.
171. *Columbano, A.* The occurrence of cell death (apoptosis) in preneoplastic and neoplastic liver cells : a sequential study / A. Columbano, G. M. Ledda-Columbano, P. M. Rao et al. // *Amer. Journ. Pathol.* 1984. Vol. 116. P. 441–446.

172. *Cortese, D. A.* Role of phototherapy, laser therapy, brachytherapy, and prosthetic stents in the management of lung cancer / D. A. Cortese, E. S. Edell // *Clin. Chest. Med.* 1993. Vol. 14. P. 149–159.
173. *Cortese, D. A.* Photodynamic therapy for early stage squamous cell carcinoma of the lung / D. A. Cortese, E. S. Edell, J. H. Kinsey // *Mayo Clin. Proc.* 1997. Vol. 72. P. 595–602
174. *Corti, L.* Long-term survival of patients treated with photodynamic therapy for carcinoma in situ and early non-small-cell lung carcinoma / L. Corti, L. Toniolo, C. Boso et al. // *Lasers Surg. Med.* 2007. Vol. 35, No. 5. P. 394–402.
175. *Cosano Povedano, A.* Endoscopic treatment of central airway stenosis : five years' experience / A. Cosano Povedano, L. Muñoz Cabrera, F. J. Cosano Povedano et al. // *Arch. Bronconeumol.* 2005. Vol. 41, No. 6. P. 322–327.
176. *Coulter, T. D.* The heat is on : impact of endobronchial electrocauterization on the need for Nd-YAG laser photoresection / T. D. Coulter, A. C. Mehta // *Chest.* 2000. Vol. 118. P. 516–521.
177. *Coutier, S.* Foscan (mTHPC) photosensitized macrophage activation : enhancement of phagocytosis, nitric oxide release and tumour necrosis factor-alpha-mediated cytolytic activity / S. Coutier, L. Bezdetnaya, S. Marchal et al. // *Br. Journ. Cancer.* 1999. Vol. 81. P. 37–42.
178. *Croce, E.* Laparoscopic liver tumour resection with the argon beam / E. Croce, M. Azzola, R. Russo et al. // *Endosc. Surg.* 1994. No. 2. P. 186–188.
179. *Crosta C.* Endoscopic argon plasma coagulation for palliative treatment of malignant airway obstructions : early results in 47 cases / C. Crosta, L. Spaggiarib, A. Stefanoc et al. // *Lung Cancer.* 2001. Vol. 33, No. 1. P. 75–80.

180. *Daddi, G.* Resection with curative intent after endoscopic treatment of airway obstruction / G. Daddi, F. Puma, N. Avenia et al. // *Ann. Thorac. Surg.* 1998. Vol. 65. P. 203–207.
181. *Dahle, J.* Cooperative effects of photodynamic treatment of cells in microcolonies / J. Dahle, O. Kaalhus, J. Moan et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1997. Vol. 94. P. 1773–1778.
182. *Datta, D.* Preoperative evaluation of patients undergoing lung resection surgery / D. Datta, B. Lahiri // *Chest.* 2003. Vol.123. P. 2096–2103.
183. *DeArmond, D. T.* Photodynamic therapy followed by thoracoscopic sleeve lobectomy for locally advanced lung cancer / D. T. DeArmond, A. Mahtabifard, C. B. Fuller et al. // *Ann. Thorac. Surg.* 2008. Vol. 85. P. 24–26.
184. *Diamond, I.* Photodynamic therapy of malignant tumours / I. Diamond, S. Granelli, A. F. McDonagh et al. // *Lancet.* 1972. Vol. 2, No. 1. P. 6–11.
185. *Dineen, K.M.* Tracheobronchial stents /K.M. Dineen, M.A. Jantz, G.A. Silvestri et al. // *J. Bronchol.* 2002. No. 9. P. 127–137.
186. *Ding, X.* Hematoporphyrin monomethyl ether photodynamic damage on HeLa cells by means of reactive oxygen species production and cytosolic free calcium concentration elevation / X. Ding, Q. Xu, F. Liu et al. // *Cancer Lett.* 2004. Vol. 216. P. 43–54.
187. *Dolmans, D. E.* Photodynamic therapy for cancer / D. E. Dolmans, D. Fukumura, R. K. Jain // *Nature Rev. Cancer.* 2003. Vol. 3, No. 5. P. 380–387.
188. *Dougherty, T. J.* Photodynamic therapy : review / T. J. Dougherty, C. J. Gomer, B. W. Henderson et al. // *Journ. of the National Cancer Institute.* 1998. Vol. 90. P. 889–905.
189. *Dougherty, T. J.* Photoradiation therapy for the treatment of malignant tumors / T. J. Dougherty, J. E. Kaufman, A. Goldfarb // *Cancer Res.* 1978. Vol. 38. P. 2628–2635.

190. *Dougherty, T. J.* Photodynamic therapy (PDT) of malignant tumors / T. J. Dougherty // *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 1984. No. 2. P. 83–116.
191. *Downie, G.* Peripheral photodynamic therapy for lung carcinoid tumors / G. Downie, F. R. McGuire // *Chest.* 2010. Vol. 138, No. 4. P. 263.
192. *Dumon, J. F.* Principles for safety in application of neodymium-YAG laser in bronchology / J. F. Dumon, S. Shapshay, J. Bourcereau et al. // *Chest.* 1984. Vol. 86. P. 163–168.
193. *Dutau, H.* Endobronchial laser treatment : an essential tool in therapeutic bronchoscopy / H. Dutau, D. P. Breen // *Eur. Respir. Monogr.* 2010. Vol. 48. *Interventional Pulmonology.* P. 149–160.
194. *Edell, E. S.* Ancillary therapies in the management of lung cancer : photodynamic therapy, laser therapy, and endobronchial prosthetic devices / E. S. Edell, D. A. Cortese, J. C. Mcdougall // *Mayo Clin. Proc.* 1993. Vol. 68. P. 685–690.
195. *El-Sameed, Y. A.* Primary mucoepidermoid carcinoma of the lung / Y. A. El-Sameed, S. H. Al Marzooqi // *Journ. Bronchol. & Interventional Pulmonol.* 2012. Vol. 19, No. 3. P. 203–205.
196. *Ernst, A.* Interventional pulmonary procedures : guidelines from the American College of Chest Physicians / A. Ernst, G. A. Silvestri, D. Johnstone // *Chest.* 2003. Vol. 123. P. 1693–1717.
197. *Ernst, A.* Central airway obstruction / A. Ernst, D. Feller-Kopman, H. D. Becker et al. // *Amer. Journ. Respir. Crit. Care Med.* 2004. Vol. 169. P. 1278–1297.
198. *Ferguson, M. K.* Sleeve lobectomy or pneumonectomy optimal management strategy using decision analysis techniques / M. K. Ferguson, A. G. Lehman // *Ann. Thorac. Surg.* 2003. Vol. 76. P. 1782–1788.
199. *Ferlay, J.* Cancer incidence and mortality worldwide : sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012 / J. Ferlay, I. Soerjomataram, R. Dikshit et al. // *Intern. Journ. Cancer.* 2015. Vol. 136. P. 359–386.

200. *Fingar, V. H.* Role of thromboxane and prostacyclin release on photodynamic therapy-induced tumor destruction / V. H. Fingar, T. J. Wieman, K. W. Doak // *Cancer Res.* 1990. Vol. 50. P. 2599–2603.
201. *Fischer, R.* Endoluminal brachytherapy in central lung cancer / R. Fischer, R. M. Huber // *Progress in Respiratory Research.* Vol 30. *Interventional Bronchoscopy* / ed. by C. T. Bolliger, P. N. Mathur. Basel : Karger, 2000. P. 146–158.
202. *Flecknell, P.* Replacement, reduction and refinement / P. Flecknell // *ALTEX.* 2002. Vol. 19, No. 2. P.73–78.
203. *Foster, T.* Oxygen consumption and diffusion effects in photodynamic therapy/ T. Foster, R. Murant, R. Bryant, R. Knox, S. Gibson, R. Hilf // *Radiat. Res.* 1991. Vol.126. P.296–303.
204. *Freitag, L.* Airway stents / L. Freitag // *Eur. Respir. Monogr.* 2010. Vol. 48. *Interventional Pulmonology.* P. 190–217.
205. *Freitag, L.* Theoretical and experimental basis for the development of a dynamic airway stent / L. Freitag, R. Eicker, B. Linz et al. // *Eur. Respir. Journ.* 1994. Vol. 7. P. 2038–2043.
206. *Freitag, L.* Interventional bronchoscopic procedures / L. Freitag, H. N. Macha, R. Loddenkemper // *Eur. Respir. Monogr.* 2001. Vol. 17, No. 6. *Lung Cancer* / ed. by S. G. Spiro. P. 272–304.
207. *Freitas, I.* Lipid accumulation : the common feature to photosensitizer retaining normal and malignant tissues / I. Freitas // *Journ. Photochem. Photobiol. B.* 1990. Vol. 7, No. 2–4. P. 359–361.
208. *Garrier, J.* Compartmental targeting for mTHPC based photodynamic treatment in vivo : correlation between efficiency, pharmacokinetics and regional distribution of apoptosis / J. Garrier, A. Bressenot, S. Gräfe et al. // *Intern. Journ. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2010. Vol. 78, No. 1. P. 563–571.
209. *Gerasin, V. A.* Endobronchial electrosurgery / B. A. Gerasin, B. B. Shafirovsky // *Chest.* 1988. Vol. 93. P. 270–274.

210. *Gjertsen, B. T.* Protein phosphorylation in apoptosis / B. T. Gjertsen, S. O. Doskeland // *Biochim. Biophys. Acta.* 1995. Vol. 1269. P. 187–199.
211. *Godar, D. E.* Singlet oxygen-triggered immediate preprogrammed apoptosis / D. E. Godar // *Methods Enzymol.* 2000. Vol. 319. P. 309–330.
212. *Goldstraw, P.* The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of malignant tumours / P. Goldstraw, J. Crowley, K. Chansky et al. // *J. Thorac. Oncol.* 2007. Vol. 2. P. 706–714.
213. *Gollnick, S. O.* Role of cytokines in photodynamic therapy-induced local and systemic inflammation / S. O. Gollnick, S. S. Evans, H. Baumann et al. // *Br. Journ. Cancer.* 2003. Vol. 88. P. 1772–1779.
214. *Gomer, C. J.* Determination of [3H]- and [14C] hematoporphyrin derivative distribution in malignant and normal tissue / C. J. Gomer, T. J. Dougherty // *Cancer Res.* 1979. Vol. 39. P. 146–151.
215. *Gralla, R. J.* An evidence-based determination of issues affecting quality of life and patient-reported outcomes in lung cancer : results of a survey of 660 patients / R. J. Gralla, P. J. Hollen, P. Msaouel // *Jurn. Thorac. Oncoly.* 2014 Vol. 9, No. 9. P. 1231–1418.
216. *Grillo, H. C.* Stents and sense / H. C. Grillo // *Ann. Thorac. Surg.* 2000. Vol. 70. P. 1142.
217. *Gubert, N.* Integration of interventional bronchoscopy in the management of lung cancer / N. Guibert, J. Mazieres, C. H. Marquette et al. // *Eur. Respir. Rev.* 2015. Vol. 24. P. 378–391.
218. *Hamblin, M. R.* On the mechanism of the tumour-localising effect in photodynamic therapy / M. R. Hamblin, E. L. Newman // *Journ. Photochem. Photobiol. B.* 1994. Vol. 23. P. 3–8.
219. *Hamblin, M. R.* In vivo fluorescence imaging of the transport of charged chlorin e6 conjugates in a rat orthotopic prostate tumour / M. R.

- Hamblin, M. Rajadhyaksha, T. Momma et al. // *Br. Journ. Cancer*. 1999. Vol. 81. P. 261–268.
220. *Hayata, Y.* Fiberoptic bronchoscopic laser photoradiation for tumor localization in lung cancer / Y. Hayata, H. Kato, C. Konaka // *Chest*. 1982. Vol. 82. P. 10–14.
221. *Helmerts, R. A.* Rigid bronchoscopy : the forgotten art. / R. A. Helmerts, D. S. Sanderson // *Clin. Chest. Med*. 1995. Vol. 16. P. 393–399.
222. *Henderson, B. W.* Release of prostaglandin E2 from cells by photodynamic treatment in vitro / B. M. Henderson, J. M. Donovan // *Cancer Res*. 1989. Vol. 49 (24, pt 1). P. 6896–6900.
223. *Henderson, B. W.* Effects of photodynamic treatment of platelets or endothelial cells in vitro on platelet aggregation / B. W. Henderson, B. Owczarczak, J. Sweeney et al. // *Journ. Photochem. Photobiol. B*. 1992. Vol. 56. P. 513–521.
224. *Herth, F.* Successful bronchoscopic placement of tracheobronchial stents without fluoroscopy / F. Herth, H. D. Becker, J. LoCicero et al. // *Chest*. 2001. Vol. 119. P. 1910–1912.
225. *Hollen, P. J.* Measurement of quality of life in patients with lung cancer in multicenter trials of new therapies / P. J. Hollen, R. J. Gralla, M. G. Kris // *Cancer*. 1994. Vol. 73. P. 2087–2098.
226. *Homasson, J. P.* Treatment of bronchial tumors with high-frequency thermocoagulation : preliminary studies / J. P. Homasson, S. Roden, M. Angebault et al. // *Rev. Pneumol. Clin*. 1995. Vol. 51. P. 77–81.
227. *Hooper, R. G.* Endobronchial electrocautery / R. G. Hooper // *Chest*. 1985. Vol. 87. P. 712–714.
228. *Hooper, R. G.* Endobronchial electrocautery / R. G. Hooper, F. N. Jackson // *Chest*. 1988. Vol. 94. P. 595–598.

229. *Hoos, A.* A methodological framework to enhance the clinical success of cancer immunotherapy / C. Britten, C. Huber, J. O'Donnell-Tormey // *Nature Biotechnology*. 2011. Vol. 29. P. 867–870.
230. *Huang, Z.* A Review of progress in clinical photodynamic therapy / Z. Huang // *Technol. Cancer Res. Treat.* 2005. Vol. 4, No. 3. P. 283–293.
231. *Igney, F. H.* Death and anti-death : tumour resistance to apoptosis / F. N. Igney, P. H. Krammer // *Nat. Rev. Cancer*. 2002. No. 2. P. 277–288
232. *Ikeda S.* Flexible bronchofiberscope / S. Ikeda // *Ann. Otolaryngol. Rhinol. Laryngol.* 1970. Vol. 79. P. 916–923.
233. *Kaplan, E. L.* Nonparametric estimation from incomplete observations / E.L. Kaplan, P. Meier // *J. Amer. Statist. Assn.* 1958. Vol. 53. P. 457–481.
234. *Karakoca, Y.* Easy endobronchial resection technique with a new device : P1-014 / Y. Karakoca, G. Karaagac, C. Aydemir // *Journ. Thorac. Oncol.* 12th World Conference on Lung Cancer, Seoul. Korea (South). 2007. No. 2. P. 555.
235. *Karnofsky, D. A.* The use of nitrogen mustards in the palliative treatment of cancer / D. A. Karnofsky, W. H. Abelmann, L. F. Craver et al. // *Cancer*. 1948. No. 1. P. 634–656.
236. *Kato, H.* Photodynamic therapy (PDT) of lung cancer : experience of the Tokyo Medical University / H. Kato, M. Harada, S. Ichinose et al. // *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*. 2004. Vol. 1, No. 1. P. 49–55.
237. *Kawase Y.* Parameter-finding studies of photodynamic therapy for approval in Japan and the USA / Y. Kawase, H. Iseki // *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*. 2013. Vol. 10, No. 4. P. 434–445.
238. *Keller, C. A.* The use of endoscopic argon plasma coagulation in airway complications after solid organ transplantation / C. A. Keller, R. Hinerman, A. Singh et al. // *Chest*. 2001. Vol. 119. P. 1968–1975.

239. *Kessel, D.* Apoptotic response to photodynamic therapy versus the Bcl-2 antagonist HA 14-1 / D. Kessel, M. Castelli, J. J. Reiners // *Journ. Photochem. Photobiol. B.* 2002. Vol. 76. P. 314–319.
240. *Kessel, D.* Mitochondrial photodamage and PDT-induced apoptosis / D. Kessel, Y. Luo // *Journ. Photochem. Photobiol. B.* 1998. Vol. 42. P. 89–95.
241. *Kessel, D.* Sites of photodamage induced by photodynamic therapy with a chlorin e6 triacetoxymethyl ester (CAME) / D. Kessel, R. D. Poretz // *Journ. Photochem. Photobiol. B.* 2000. Vol. 71. P. 94–96.
242. *Khan, A. M.* Severe acute airway obstruction and respiratory failure with fibrous plug following photodynamic therapy (PDT) : indication for early bronchoscopy and debridement / A. M. Khan, M. Pipkin, S. Mozayyan et al. // *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy.* 2014. Vol. 11, No. 2. P. 254–258.
243. *Krosl, G.* Potentiation of photodynamic therapy by immunotherapy : the effect of schizophyllan (SPG) G. Krosl, M. Korbelik // *Cancer Lett.* 1994. Vol. 84. P. 43–49.
244. *Kurohane, K.* Photodynamic therapy targeted to tumor-induced angiogenic vessels / K. Kurohane, A. Tominaga, K. Sato et al. // *Cancer Lett.* 2001. Vol. 167. P. 49–56.
245. *Laforet, E. G.* Carcinoma obstructing the trachea : treatment by laser resection / E. G. Laforet, R. L. Berger, C. W. Vaughan // *New Engl. Journ. Med.* 1976. P. 294–941.
246. *Lam, M.* Photodynamic therapy-induced apoptosis in epidermoid carcinoma cells. Reactive oxygen species and mitochondrial inner membrane permeabilization / M. Lam, N. L. Oleinick, A. L. Nieminen // *Journ. Biol. Chem.* 2001. Vol. 276. P. 47379–47386.
247. *Lam, S.* Bronchoscopic, photodynamic, and laser diagnosis and therapy of lung neoplasms / S. Lam // *Curr. Opin. Pulm. Med.* 1996. Vol. 2. P. 271–276.

248. *Landis, S. H.* Cancer statistics, 1999 / S. H. Landis, T. Murray, S. Bolden et al. // *CA : Cancer Journ. Clin.* 1999. Vol. 49 P. 8–31.
249. *Lausberg, H. F.* Bronchial and bronchovascular sleeve resection for treatment of central lung tumors / H. F. Lausberg, T. P. Graeter, O. Wendler et al. // *Ann. Thorac. Surg.* 2000. Vol. 70. P. 367–371.
250. *Ledingham, S. J.* Diathermy resection and radioactive gold grains for palliation of obstruction due to recurrence of bronchial carcinoma after external irradiation / S. J. Ledingham, P. Goldstraw // *Thorax.* 1989. Vol. 44. P. 48–51.
251. *Lee, P.* Therapeutic bronchoscopy in lung cancer. Laser therapy, electrocautery, brachytherapy, stents, and photodynamic therapy / P. Lee, E. Kupeli, A. C. Mehta // *Clin. Chest. Med.* 2002. Vol. 23. P. 241–256.
252. *Lewis, S. Z.* Methodology for development of guidelines for lung cancer : diagnosis and management of lung cancer. 3rd ed. American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines / S. Z. Lewis, R. Diekemper, D. J. Addrizzo-Harris // *Chest.* 2013. Vol. 143, No. 5. P. 41–50.
253. *Li, F.* Acetylated hyaluronic acid/photosensitizer conjugate for the preparation of nanogels with controllable phototoxicity : synthesis, characterization, autophotoquenching properties, and in vitro phototoxicity against HeLa cells / F. Li, B. C. Bae, K. Na // *Bioconjug Chem.* 2010. Vol. 21, No. 7. P. 1312–1320.
254. *Lim, E.* Preoperative versus postoperative chemotherapy in patients with resectable non-small cell lung cancer : systematic review and indirect comparison meta-analysis of randomized trials / E. Lim, G. Harris, A. Patel et al. // *Journ. Thorac. Oncol.* 2009. Vol. 4. P. 1380–1388.
255. *Lin, S. M.* Metallic stent and flexible bronchoscopy without fluoroscopy for acute respiratory failure / S. M. Lin, T. Y. Lin, C. L. Chou et al. // *Eur. Respir. Journ.* 2008. Vol. 31. P. 1019–1023.

256. *Lipson, R. L.* Photosensitivity and heat / R. L. Lipson, E. J. Baldes // Arch. Dermatol. 1960. Vol. 82. P. 517–520.
257. *Lipson, R. L.* The photodynamic properties of a particular hematoporphyrin derivative / R. L. Lipson, E. J. Baldes // Arch Dermatol. 1960. Vol. 82. P. 508–516.
258. *Lunn, W.* Endoscopic removal of metallic airway stents / W. Lunn, D. Feller-Kopman, M. Wahidi et al. // Chest. 2005. Vol. 127. P. 2106–2110.
259. *Macha, H. N.* Pattern of failure and survival in endobronchial laser resection : a matched pair study / H. N. Macha, K. O. Becker, H. P. Kemmer // Chest. 1994. Vol. 105. P. 1668–1672.
260. *Madsen, S. J.* Development of a novel indwelling balloon applicator for optimizing light delivery in photodynamic therapy / S. J. Madsen, C. H. Sun, B. J. Tromberg et al. // Lasers Surg. Med. 2001. Vol. 29. P. 406–412.
261. *Maldonado, F.* Update in interventional pulmonology : a prologue to a new review series / F. Maldonado, E. S. Edell, P. J. Barron et al. // Respirology. 2014. Vol. 19, No. 4. P. 471.
262. *Malvezzi, M.* European cancer mortality predictions for the year 2013 / M. Malvezzi, F. Bertuccio, F. Levi et al. // Ann. Oncol. 2013. Vol. 24. P. 792–800.
263. *Mantel, N.* The detection of disease clustering and a generalized regression approach / N. Mantel // Cancer Res. 1967. Vol. 27. No.2. P.209–220.
264. *Marasso, A.* Cryosurgery in bronchoscopic treatment of tracheobronchial stenosis : indications, limits, personal experience / A. Marasso, E. Gallo, G. M. Massaglia et al. // Chest. 1993. Vol. 103. P. 472–474.
265. *Martini, N.* Incidence of local recurrence and second primary tumours in resected stage I lung cancer / N. Martini, M. Bains, M. Burt et al. // Journ. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1995. Vol. 109. P. 120–129.

266. *Mascaux, C.* Early detection and screening of lung cancer / C. Mascaux, N. Peled, K. Garg et al. // *Expert Rev. Molec. Diagn.* 2010. Vol. 10, No. 6. P. 799–815.
267. *Mathisen, D. J.* Endoscopic relief of malignant airway obstruction / D. J. Mathisen, H. C. Grillo // *Ann. Thorac. Surg.* 1989. Vol. 48. P. 469–475.
268. *Mathur, P. N.* Treatment of early stage non-small cell lung cancer American College of Chest Physicians ; P. N. Mathur, E. Edell, G. Sutedja et al. // *Chest.* 2003. Vol. 123, No. 1. P. 176–180.
269. *Maziere, J. C.* Cellular uptake and photosensitizing properties of anti-cancer porphyrins in cell membranes and low and high density lipoproteins / J. C. Maziere, R. Santus, P. P. Morliere // *Journ. Photochem. Photobiol. B.* 1990. Vol. 6, No. 1–2. P. 61–68.
270. *McDuffie, H. H.* Female-Male differences in patients with primary lung cancer / H. H. McDuffie, D. J. Klaassen, J. A. Dosman // *Cancer.* 1987. Vol. 59. P. 1825–1830.
271. *McGrath, E. E.* The insertion of self expanding metal stents with flexible bronchoscopy under sedation for malignant tracheobronchial stenosis : a single-center retrospective analysis / E. E. McGrath, D. Warriner, P. Anderson // *Arch Bronconeumol.* 2012. Vol. 48, No. 2. P. 43–48.
272. *McMahon, K. S.* Effects of photodynamic therapy using mono-L-aspartyl chlorin e6 on vessel constriction, vessel leakage, and tumor response / K. S. McMahon, T. J. Wieman, P. H. Moore et al. // *Cancer Res.* 1994. Vol. 54. P. 5374–5379.
273. *Mitra, S.* Photophysical parameters, photosensitizer retention and tissue optical properties completely account for the higher photodynamic efficacy of meso-tetra-hydroxyphenyl–chlorin vs photofrin / S. Mitra, T.H. Foster // *Photochem. Photobiol.* 2005. Vol. 81. P. 849–859.

274. *Miller, S.* Argon plasma coagulation and electro-surgery for benign endobronchial tumors / S. Miller, C. Bellinger, A. Chatterjee // *Journ. Bronchol. & Interventional Pulmonol.* 2013. Vol. 20, No. 1. P. 38–40.
275. *Miyazawa, T.* Interventional bronchoscopy / T. Miyazawa // *Nippon Rinsho.* 2010. Vol. 68, No. 7. P. 1315–1319.
276. *Moan, J.* The photodegradation of porphyrins in cells can be used to estimate the lifetime of singlet oxygen / J. Moan, K. Berg // *Journ. Photochem. Photobiol. B.* 1991. Vol. 53. P. 549–553.
277. *Moan, J.* Oxygen dependence of the photosensitizing effect of hematoporphyrin derivative in NHIK 3025 cells / J. Moan, S. Sommer // *Cancer Res.* 1985. Vol. 45. P. 1608–1610.
278. *Moghissi, K.* A method for video-assisted thoracoscopic photodynamic therapy (VAT-PDT) / K. Moghissi, K. Dixon, J. A. Thorpe // *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2003. No. 2. P. 373–375.
279. *Moghissi, K.* Update on the current indications, practice and results of photodynamic therapy (PDT) in early central lung cancer (ECLC) / K. Moghissi, K. Dixon // *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy.* 2008. Vol. 5, No. 1. P. 10–18.
280. *Moghissi, K.* Endoscopic laser therapy in malignant tracheobronchial obstruction using sequential NdYAG laser and photodynamic therapy / K. Moghissi, K. Dixon, E. Hudson et al. // *Thorax.* 1997. Vol. 52. P. 281–283.
281. *Moghissi, K.* Controlled trial of NdYAG laser versus Photodynamic therapy for advanced malignant bronchial obstruction / K. Moghissi, K. Dixon, R. J. Parsons // *Lasers Med. Sci.* 1993. No. 8. P. 269–273.
282. *Moghissi, K.* Photodynamic therapy in early central lung cancer : a treatment option for patients ineligible for surgical resection / K. Moghissi, K. Dixon, J/ A. C. Thorpe et al. // *Thorax.* 2007. Vol. 65. P. 391–395.

283. *Morgan, R. K.* Cryosurgery / R. K. Morgan, A. Ernst // Eur. Res. Society Monogr. 2010. Vol. 48. Interventional Pulmonology. P. 161–172.
284. *Morice, R. C.* Endobronchial argon plasma coagulation for treatment of hemoptysis and neoplastic airway obstruction / R. C. Morice, T. Ece, F. Ece et al. // Chest. 2001. Vol. 119. P. 781–787.
285. *Morris, C. D.* Palliative management of malignant airway obstruction / C. D. Morris, J. M. Budde, K. D. Godette et al. // Ann. Thorac. Surg. 2002. Vol. 74. P. 1928–1932.
286. *Mroz, P.* Cell death pathways in photodynamic therapy of cancer / P. Mroz, A. Yaroslavsky, G. B. Kharkwal et al. // Cancers. 2011. No. 3. P. 2516–2539.
287. *Mroz, R.M.* Severe respiratory distress caused by central airway obstruction treated with self-expandable metallic stents / R.M. Mroz, K. Kordecki, M.D. Kozlowski et al. // J. Physiol. Pharmacol. 2008. Vol. 59, No. 6. P. 491–497.
288. *Musser, D. A.* The binding of tumor localizing porphyrins to a fibrin matrix and their effects following photoirradiation / D. A. Musser, J. M. Wagner, F. J. Weber et al. // Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol. 1980. Vol. 28. P. 505–525.
289. *Neumann, K.* Changes in quality of life, dyspnea scores, and lung function in lung cancer patients with airway obstruction after a therapeutic bronchoscopy / K. Neumann, A. Sundset, A. Espinoza et al. // Journ. Bronchol. & Interventional Pulmonol. 2013. Vol. 20, No. 2. P. 134–139.
290. *Neyman, K.* Survival and complications after interventional bronchoscopy in malignant central airway obstruction : a single-center experience / K. Neyman, A. Sundset, A. Espinoza et al. // Journ. Bronchol. & Interventional Pulmonol. 2011. Vol. 18, No. 3. P. 233–238.

291. *Noodt, B. B.* Different apoptotic pathways are induced from various intracellular sites by tetraphenylporphyrins and light / B. B. Noodt, K. Berg, T. Stokke et al. // *Br. Journ. Cancer.* 1999. Vol. 79. P. 72–81.
292. *Noppen, M.* Interventional bronchoscopy : 5-year experience at the Academic Hospital of the Vrije Universiteit Brussel (AZ-VUB) / M. Noppen, M. Meysman, J. D'Haese et al. // *Acta. Clin. Belg.* 1997. Vol. 52. P. 371–380.
293. *Noppen, M.* Bronchoscopic balloon dilatation in the combined management of postintubation stenosis of the trachea in adults / M. Noppen, M. Schlessler, M. Meysman et al. // *Chest.* 1997. Vol. 112. P. 1136–1140.
294. *Ohtani, K.* Laser therapy for endobronchial malignancies / K. Ohtani, J. Usuda, Y. Shimada et al. // *Kyobu Geka.* 2009. Vol. 62. P. 739–743.
295. *Oki, M.* Temporary Use of Silicone Stents for Severe Airway Stenosis in Untreated Malignant Lymphoma / M. Oki, H. Saka // *Journ. Bronchol. & Interventional Pulmonol.* 2013. Vol. 20, No. 1. P. 21–27.
296. *Okunaka, T.* Photodynamic therapy for peripheral lung cancer / T. Okunaka, H. Kato, H. Tsutsui et al. // *Lung Cancer.* 2004. Vol. 43, No. 1. P. 77–82.
297. *Oleinick, N. L.* The photobiology of photodynamic therapy : cellular targets and mechanisms / N. L. Oleinick, H. H. Evans // *Radiat. Res.* 1998. Vol. 150, No. 5. P. 146–156.
298. *Oleinick, N. L.* The role of apoptosis in response to photodynamic therapy : what, where, why, and how / N. L. Oleinick, R. L. Morris, I. Belichenko // *Photochem. Photobiol. Sci.* 2002. No. 1. P. 1–21.
299. *Ono, R.* Hematoporphyrin derivative photodynamic therapy in roentgenographically occult carcinoma of the tracheobronchial tree / R. Ono, S. Ikeda, K. Suemasu // *Cancer.* 1992. Vol. 69. P. 1696–1701.
300. *Ost, D. E.* Bronchoscopy registry therapeutic bronchoscopy for malignant central airway obstruction : success rates and impact on dyspnea and

- quality of life / D. E. Ost, A. Ernst, H. B. Grosu et al. // *Chest*. 2015. Vol. 147, No. 5. P. 1282–1298.
301. *Pass, H. I.* Intrapleural photodynamic therapy : results of a phase I trial / H. I. Pass, T. F. DeLaney, Z. Tochner et al. // *Ann. Surg. Oncol.* 1994. Vol. 1, No. 1. P. 28–37.
302. *PDT* of tumours with hexadecafluoro zinc phthalocyanine formulated in PEG-coated poly (lactic acid) nanoparticles / E. Allemann, J. Rousseau, N. Brasseur et al. // *Intern. Journ. Cancer*. 1996. Vol. 66. P. 821–824.
303. *Pedersen, U.* Palliative resection with high-frequency cutting-loop in malignant tracheobronchial disease / U. Pedersen, S. Kristensen, P. Ilum // *Journ. Bronchol.* 1994. No. 1. P. 23–25.
304. *Penjweini, R.* Optimizing the antitumor selectivity of PVP-Hypericin re A549_cancer_cells and HLF normal cells through pulsed blue light / R. Penjweini, H. G. Loew, P. Breit et al. // *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*. 2013. Vol. 10, No. 4. P. 591–599.
305. *Penjweini, R.* Modifying excitation light dose of novel photosensitizer PVP-Hypericin for photodynamic diagnosis and therapy / R. Penjweini, H. G. Loew, M. Eisenbauer et al. // *Journ. Photochem. Photobiol. B*. 2013. No. 5. P. 120–129.
306. *Petrou, M.* Bronchoscopic diathermy resection and stent insertion : a cost effective treatment for tracheobronchial obstruction / M. Petrou, D. Kaplan, P. Goldstraw // *Thorax*. 1993. Vol. 48. P. 1156–1159.
307. *Phase I* study of debulking surgery and photodynamic therapy for disseminated intraperitoneal tumors / T. F. DeLaney, W. F. Sindelar, Z. Tochner et al. // *Intern. Journ. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1993. Vol. 25. P. 445–457.
308. *Phase III* study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with mitomycin, vindesine, and cisplatin in unresectable

- stage III non-small-cell lung cancer / K. Furuse, M. Fukuoka, M. Kawahara et al. // *Journ. Clinical Oncol.* 1999. Vol. 17. P. 2692–2699.
309. *Piotrowski, W. J.* Inhalations of 5-ALA in photodynamic diagnosis of bronchial cancer / W. J. Piotrowski, J. Marczak, A. Nawrocka et al. // *Monaldi Arch. Chest Disease.* 2004. Vol. 6, No. 1. P. 86–93.
310. *Platt, R.C.* Argon plasma electrosurgical coagulation / R. C. Platt // *Biomed. Sci. Instrum.* 1998. Vol. 34. P. 332–337.
311. *Prognon, P.* Photosensitizing anticancer tetrapyrroles : or how photophysics becomes a mechanism of action / P. Prognon, A. Kasselouri, M. Desroches et al. // *Ann. Pharm. Fr.* 2008. Vol. 66, No. 2. P. 71–76.
312. *Puma, F.* Long-term safety and tolerance of silicone and self-expandable airway stents : an experimental study / F. Puma, R. Farabi, M. Urbani et al. // *Ann. Thorac. Surg.* 2000. Vol. 69. P. 1030–1036.
313. *Raab, O.* Über die Wirkung fluorescirender Stoffe auf Infusorien / O. Raab // *Z. Zool.* 1900. Vol. 39. P. 524–546.
314. *Ranu, H.* Endobronchial stenting in the management of large airway pathology / H. Ranu, B. P. Madden // *Postgrad. Med. Journ.* 2009. Vol. 85. P. 682–687.
315. *Rapozzi, V.* Conjugated PDT drug : Photosensitizing activity and tissue distribution of PEGylated pheophorbidea / V. Rapozzi, M. Zacchigna, S. Biffi et al. // *Cancer Biol. Therapy.* 2010. Vol. 10, No. 5. P. 1321–1327.
316. *Rasmussen, H.* Calcium ion a synergic and mercurial but minatory messenger / H. Rasmussen // *Calcium biol. syst. ; Proc. 67-th Ann. Meet. Feder. Amer. Soc. Environ. Biol. New York ; London, 1985.* P. 13–22.
317. *Razi, S. S.* Timely airway stenting improves survival in patients with malignant central airway obstruction / S. S. Razi, R. S. Lebovics, G. Schwartz et al. // *Ann. Thorac. Surg.* 2010. Vol. 90, No. 4. P. 1088–1093.

318. *Rebecca, L.* Miller and Ahmedin Jemal : cancer statistics, 2015 / L. S. Rebecca, D. Kimberly // *CA : Cancer Journ. Clin.* 2015. Vol. 65, No. 1. P. 5–29.
319. *Reddy, C.* Gas embolism following bronchoscopic argon plasma coagulation / C. Reddy, A. Majid, G. Michaud et al. // *Chest.* 2008. No. 5. P. 1066–1069.
320. *Reichle, G.* Argon plasma coagulation in bronchology : a new method-alternative or complementary? / G. Reichle, L. Freitag, H. J. Kullmann // *Pneumologie.* 2000. Vol. 54. P. 508–516.
321. *Ronn, A. M.* Pharmacokinetics in photodynamic therapy / A. M. Ronn // *Rev. Contemp. Pharmacother.* 1999. Vol. 10, No. 1. P. 39–46.
322. *Ross, P.* Incorporation of photodynamic therapy as an induction modality in non-small cell lung cancer / P. Ross, J. Grecula, T. Bekaii-Saab et al. // *Lasers Surg. Med.* 2006. Vol. 38. P. 881–889.
323. *Saad, C. P.* Self-expandable metallic airway stents and flexible bronchoscopy : long-term outcomes analysis / C. P. Saad, S. Murthy, G. Krizmanich et al. // *Chest.* 2003. Vol. 124. P. 1993–1999.
324. *Saji, H.* Outcomes of airway stenting for advanced lung cancer with central airway obstruction / H. Saji, K. Furukawa, H. Tsutsui et al. // *Interact. CardioVascul. and Thorac. Surg.* 2010. Vol. 11, No. 4. P. 425–428.
325. *Santos, R. S.* Bronchoscopic palliation of primary lung cancer : single or multimodality therapy? / R. S. Santos, Y. Raftopoulos, R. J. Keenan et al. // *Surg. Endosc.* 2004. Vol. 18, No. 6. P. 931–936.
326. *Sato, M.* Successful use of argon plasma coagulation and tranilast to treat granulation tissue obstructing the airway after tracheal anastomosis / M. Sato, Y. Tearda, T. Nakagawa et al. // *Chest.* 2000. Vol. 118, No. 6. P. 1829–1831.

327. *Schoefl, R.* Two cases of fractured esophageal nitinol stents / R. Schoefl, F. Winkelbauer, M. Haefner et al. / *Endoscopy*. 1996. Vol. 28. P. 518–520.
328. *Schuurman, B.* Combined use of autofluorescence bronchoscopy and argon plasma coagulation enables less extensive resection of radiographically occult lung cancer / B. Schuurman, P. E. Postmus, J. C. van Mourik et al. // *Respiration*. 2004. Vol. 71. P. 410–411.
329. *Seaman, J. C.* Endobronchial Ablative Therapies / J. C. Seaman, A. I. Musani // *Clinics in Chest Medicine*. 2013. Vol. 34, No. 3. P. 417–425.
330. *Seijo, L. M.* Interventional Pulmonology / K. M. Seijo, D. H. Sterman // *Medical. Progress*. 2001. No. 10. P. 740–749.
331. *Sekia, N.* Endobronchial argon plasma coagulation for neoplastic airway obstruction in a patient requiring supplemental oxygen, ventilatory and hemodynamic support / N. Sekia, T. Tanigakia, R. Deguchib et al. // *Respir. Med. Extra*. 2007. Vol. 3, No. 4. P. 168–171.
332. *Shankar, S.* Elective resection of tumours of the trachea and main carina after endoscopic laser therapy / S. Shankar, P. J. George, M. R. Hetzel et al. // *Thorax*. 1990. Vol. 45. P. 493–495.
333. *Sheski, F. D.* Cryotherapy, electrocautery, and brachytherapy / F. D. Sheski, P. N. Mathur P. N // *Clin. Chest. Med*. 1999. Vol. 20. P. 123–138.
334. *Sheski, F. D.* Endobronchial electrosurgery : argon plasma coagulation and electrocautery / F. D. Sheski, P. N. Mathur // *Semin. Respir. Crit. Care Med*. 2004. Vol. 25, No. 4. P. 367–374.
335. *Shinagawa, N.* CT-guided transbronchial biopsy using an ultrathin bronchoscope with virtual bronchoscopic navigation / N. Shinagawa, K. Yamazaki, Y. Onodera et al. // *Chest*. 2004. Vol. 125. P. 1138–1143.
336. *Sibata, C. H.* Photodynamic therapy : a new concept in medical treatment / C. H. Sibata, V. C. Colussi, N. L. Oleinick et al. // *Braz. Journ. Med. Biol. Res*. 2000. Vol. 33. P. 869–880.

337. *Sibata, C. H.* Photodynamic therapy in oncology / C. H. Sibata, V. C. Colussi, N. L. Oleinick et al. // *Expert Opin Pharmacother.* 2001. No. 2. P. 917–927.
338. *Siegel, R.* Cancer statistics, 2013. CA / R. Siegel, D. Naishadham, A. Jemal // *A Cancer Journ. for Clinicians.* 2013. Vol. 63, No. 1. P. 11–30.
339. *Simoff, M.J.* Endobronchial Management of Advanced Lung Endobronchial Management of Advanced Lung Cancer / M. J. Simoff // *Cancer Control.* 2001. Vol.8, No.4. P. 337–343.
340. *Simone, C.* Photodynamic therapy for the treatment of non-small cell lung cancer / C. Simone, J. Friedberg, E. Glatstein et al. // *Journ. Thorac. Dis.* 2012. Vol. 4, No 1. P. 63–75.
341. *Stockton, P. A.* Bronchoscopic insertion of Gianturco stents for the palliation of malignant lung disease : 10 year experience / P. A. Stockton, M. J. Ledson, C. R. Hind et al. // *Lung Cancer.* 2003. Vol. 42. P. 113–117.
342. *Storek, D.* Endoscopic argon gas coagulation : initial clinical experiences / D. Storek, K. E. Grund, G. Gronbach et al. // *Z. Gastroenterol.* 1993. Vol. 31. P. 675–679.
343. *Sun, X.* Photodynamic therapy with pyropheophorbide-a methyl ester in human lung carcinoma cancer cell : efficacy, localization and apoptosis / X. Sun, W. N. Leung // *J. Photochem. Photobiol. B.* 2002. Vol. 75. P. 644–451.
344. *Sutedja, G.* Stent placement is justifiable in end-stage patients with malignant airway tumours / G. Sutedja, F. Schramel, K. van Kralingen et al. // *Respiration.* 1995. Vol. 62. P. 148–150.
345. *Sutedja, T. G.* Endobronchial electrocautery and argon plasma coagulation / T. G. Sutedja, C. T. Bolliger // *Interventional Bronchoscopy* / ed. by C. T. Bolliger, P. N. Mathur. Basel : Karger, 2000. P. 120–132.
346. *Sutedja, T. G.* Fibreoptic bronchoscopic electrosurgery under local anaesthesia for rapid palliation in patients with central airway malignancies

- : a preliminary report / T. G. Sutedja, K. Kralingen, F. M. Schramelet al.
// *Thorax*. 1994. Vol. 49. P. 1243–1246.
347. *Sutedja, T. G.* Photodynamic therapy in lung cancer : a review / T. G. Sutedja, P. E. Postmus // *Journ. Photochem. Photobiol. B*. 1996. Vol. 36. P. 199–204.
348. *Sutedja, T. G.* Endobronchial electrocautery is an excellent alternative for Nd:YAG laser to treat airway tumors / T. G. Sutedja, T. J. van Boxem, F. M. Schramel et al. // *Journ. Bronchol.* 1997. No. 4. P. 101–105.
349. *Tappeiner, H. von.* On the effect of photodynamic (fluorescent) substances on protozoa and enzymes / H. von Tappeiner, A. Jesionek // *Arch. Klin. Med.* 1904. Vol. 80. P. 427–487.
350. *Tappeiner, H. von.* Therapeutic experiments with fluorescent substances / H. von Tappeiner, A. Jesionek // *Miinch. Med. Wochenschr.* 1903. Vol. 47. P. 2042–2044.
351. *Timmerman, R.* Excessive toxicity when treating central tumors in a phase II study of stereotactic body radiation therapy for medically inoperable early-stage lung cancer / R. Timmerman, R. McGarry, C. Yiannoutsos et al. // *Journ. Clin. Oncol.* 2006. Vol. 24. P. 4833–4839.
352. *Usuda, J.* Management of Multiple Primary Lung Cancer in Patients with Centrally Located Early Cancer Lesions / J. Usuda, S. Ichinose, T. Ishizumi et al. // *Journ. Thorac. Oncol.* 2010. Vol. 5, No. 1. P. 62–68.
353. *Usuda, J.* Domain-dependent photodamage to Bcl-2. A membrane-anchorage region is needed to form the target of phthalocyanine photosensitization / J. Usuda, S. M. Chiu, E. S. Murphy et al. // *Journ. Biol. Chem.* 2003. Vol. 278. P. 2021–2029.
354. *Usuda, J.* Outcome of Photodynamic Therapy Using NPe6 for Bronchogenic Carcinomas in Central Airways >1.0 cm in Diameter / J. Usuda, S. Ichinose, T. Ishizumi et al. // *Clin. Cancer Res.* 2010. Vol. 16, No. 1. P. 2198–2204.

355. *Vangsness, T.* Pulsed Ho:YAG laser meniscectomy: effect of pulsewidth on tissue penetration rate and lateral thermal damage / T. Watson, V. Saadatmanesh, K. Moran // *Lasers in Surgery and Medicine.* 1995. Vol. 16. P.61-65
356. *Varela-Lema, L.* Effectiveness and safety of endobronchial ultrasound- transbronchial needle aspiration: a systematic review / L. Varela-Lema, A. Fernandez-Villar, A. Ruano-Ravina // *Eur. Respir. J.* 2009. Vol. 33. P.1156–1164.
357. *Vargo, J. J.* Clinical applications of the argon plasma coagulator / J. J. Vargo // *Gastrointest. Endosc.* 2004. Vol. 59. P. 81–88.
358. *Venuta, F.* Nd:YAG laser resection of lung cancer invading the airway as a bridge to surgery and palliative treatment / F. Venuta, E. A. Rendina, T. De Giacomo et al. // *Ann. Thorac. Surg.* 2002. Vol. 74. P. 995–998.
359. *Vergnon, J. M.* Supportive care. Endoscopic treatments for lung cancer / J. M. Vergnon // *Rev. Mal. Respir.* 2008. Vol. 2, No. 8. P. 160–166.
360. *Vergnon, J. M.* Place of cryotherapy, brachytherapy and photodynamic therapy in therapeutic bronchoscopy of lung cancer / J. M. Vergnon, R. M. Huber, K. Moghissi // *Eur. Respir. Journ.* 2006. Vol. 28. P. 200–218.
361. *Vonk-Noordegraaf, A.* Bronchoscopic treatment of patients with intraluminal microinvasive radiographically occult lung cancer not eligible for surgical resection : a follow up study / A. Vonk-Noordegraaf, P. Postmus, T. G. Sutedja // *Lung Cancer.* 2003. Vol. 39. P. 49–53.
362. *Vonk-Noordegraaf, A.* Tracheobronchial stenting in the terminal care of cancer patients with central airway obstruction / A. Vonk-Noordegraaf, P. Postmus, T. G. Sutedja // *Chest.* 2001. Vol. 120. P. 1811–1814.
363. *Vrouenraets, M. B.* Basic principles, applications in oncology and improved selectivity of photodynamic therapy / M. B. Vrouenraets, G. W. M. Visser, G. B. Snow et al. // *Anticancer Res.* 2003. Vol. 23. P. 505–522.

364. *Wachowska, M.* 5-Aza-2'-deoxycytidine potentiates antitumour immune response induced by photodynamic therapy / M. Wachowska, M. Gabrysiak, A. Muchowicz et al. // *Eur. Journ. Cancer.* 2014. Vol. 50, No. 7. P. 1370–1381.
365. *Wahidi, M. M.* Point : Should Ultrasonographic Endoscopy Be the Preferred Modality for Staging of Lung Cancer? Yes / M. M. Wahidi, A. Ernst // *Chest.* 2014. Vol. 145, No. 3. P. 447–449.
366. *Wang, H.* Combination of a novel photosensitizer DTPP with 650 nm laser results in efficient apoptosis, arresting cell cycle and cytoskeleton protein changes in lung cancer A549 cells / H. Wang, H. M. Zhang, H. J. Yin et al. // *Lasers Med. Sci.* 2015. Vol. 30, No. 1. P. 77–82.
367. *Wang, L. W.* Self-expandable metal stents and trans-stent light delivery : are metal stents and photodynamic therapy compatible / L. W. Wang, L. B. Li, Z. S. Li et al. // *Lasers Surg. Med.* 2008. Vol. 40, No. 9. P. 651–659.
368. *Weinberg, B. D.* Results of combined photodynamic therapy (PDT) and high dose rate brachytherapy (HDR) in treatment of obstructive endobronchial non-small cell lung cancer (NSCLC) / B. D. Weinberg, R. R. Allison, C. Sibata et al. // *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy.* 2010. Vol. 7, No. 1. P. 50–58.
369. *Wilcoxon, F.* Individual Comparisons by Ranking Methods / F. Wilcoxon // *Biometrics Bulletin.* 1945. Vol. 1. No. 6. P. 80-83.
370. *Wilson, B.* The physics, biophysics and technology of photodynamic therapy / B. Wilson, M. Patterson // *Phys. Med. Biol.* 2008. Vol.53. P.61–109.
371. *Williamson, J. P.* Feasibility of Applying Real-time Optical Imaging During Bronchoscopic Interventions for Central Airway Obstruction / J. P. Williamson, R. A. McLaughlin, M. J. Phillips et al. // *Journ. Bronchol. & Interven. Pulmonol.* 2010. Vol. 17, No. 4. P. 307–316.

372. *Wood, D. E.* Airway stenting for malignant and benign tracheobronchial stenosis / D. E. Wood, Y. H. Liu, E. Vallieres et al. // *Ann. Thorac. Surg.* 2003. Vol. 76. P. 167–172.
373. *Yaron, G.* Cardiac arrest due to left ventricular gasembolism after bronchoscopic argon plasma coagulation : a case report / G. Yaron, P. J. Panzica, D. S. Pinto et al. // *Journ. Bronchol.* 2007. Vol. 14. P. 33–35.
374. *Yates, F.* Contingency tables involving small numbers and the chi-square test / F. Yates // *Supplement to the Journal of the Royal Statistical Society.* 1934. Vol. 1. P. 222.
375. *Yerushalmi, R.* Endobronchial stent for malignant airway obstructions / R. Yerushalmi, E. Fenig, D. Shitrit et al. // *Isr. Med. Assoc. Journ.* 2006. Vol. 9. P. 615–617.
376. *Yokota, T.* Enhanced cell death in NR-S1 tumor by photodynamic therapy : possible involvement of Fas and Fas ligand system / T. Yokota, H. Ikeda, T. Inokuchi et al. // *Lasers Surg. Med.* 2000. Vol. 26. P. 449–460.
377. *Yoon, I.* Advance in photosensitizers and light delivery for photodynamic therapy / I. Yoon, J. Li, Y. Shim // *Clin. Endoscopy.* 2013. Vol. 1. P. 7–23.
378. *Yurdakul, A. S.* Approach for the interventional bronchoscopic treatment methods applied in tracheobronchial obstruction / A. S. Yurdakul // *Tuberk. Toraks.* 2008. Vol. 56, No. 2. P. 236–246.
379. *Zaric, B.* The effect of Nd:YAG laser resection on symptom control, time to progression and survival in lung cancer patients / B. Zaric, V. Canak, A. Milovancev et al. // *Journ. BUON.* 2007. Vol. 12, No. 3. P. 361–368.
380. *Zaric, B.* Interventional pulmonology techniques for immediate desobstruction of malignant central airway obstruction / B. Zaric, V. Canak, T. Sarcev et al. // *Journ. BUON.* 2007. Vol. 12, No. 3. P. 11–22.

381. *Zheng, Y.* Hypericin-based Photodynamic Therapy Induces a Tumor-Specific Immune Response and an Effective DC-based cancer Immunotherapy / *Y. Zheng, G. Yang, V. Le et al.* // *Biochem Pharmacol.* 2014. Feb. 6. pii: S0006-2952(14)00075-6.

Приложение

736

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2533979

**СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ЦЕНТРАЛЬНЫХ СТЕНОЗИРУЮЩИХ
ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ ТРАХЕИ И БРОНХОВ**

Патентообладатель(ли): *Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова" Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU)*

Автор(ы): *см. на обороте*

Заявка № 2013110896

Приоритет изобретения 11 марта 2013 г.

Зарегистрировано в Государственном реестре изобретений Российской Федерации 25 сентября 2014 г.

Срок действия патента истекает 11 марта 2033 г.

*Врио руководителя Федеральной службы
по интеллектуальной собственности*

Л.Л. Кирий



РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ПОЛЕЗНУЮ МОДЕЛЬ

№ 134055

**УСТРОЙСТВО ОБЛУЧЕНИЯ БРОНХОВ ПАЦИЕНТА ПРИ
ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ**

Патентообладатель(ли): **ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ
ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ "МИЛОН лазер" (RU)**

Автор(ы): *см. на обороте*

Заявка № 2013127978

Приоритет полезной модели **18 июня 2013 г.**

Зарегистрировано в Государственном реестре полезных
моделей Российской Федерации **10 ноября 2013 г.**

Срок действия патента истекает **18 июня 2023 г.**

*Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности*

Б.П. Симонов



7/8

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2531974

СПОСОБ АБЛЯЦИИ ОБРАЗОВАНИЙ, СТЕНОЗИРУЮЩИХ ПРОСВЕТ ПОЛЫХ ОРГАНОВ

Патентообладатель(ли): *государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова" Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU)*

Автор(ы): *см. на обороте*

Заявка № 2013158796

Приоритет изобретения **27 декабря 2013 г.**

Зарегистрировано в Государственном реестре изобретений Российской Федерации **02 сентября 2014 г.**

Срок действия патента истекает **27 декабря 2033 г.**

Врио руководителя Федеральной службы по интеллектуальной собственности

Л.Л. Кирий



РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2576823

**СПОСОБ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ
ЦЕНТРАЛЬНОГО РАКА ЛЕГКОГО И КОНТРОЛЯ ЕЕ
ЭФФЕКТИВНОСТИ**

Патентообладатель(и): *государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова" Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU)*

Автор(ы): *см. на обороте*

Заявка № 2015108226

Приоритет изобретения **10 марта 2015 г.**

Зарегистрировано в Государственном реестре изобретений Российской Федерации **10 февраля 2016 г.**

Срок действия патента истекает **10 марта 2035 г.**

Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

 **Г.П. Изrael**



Серия АА

0000859

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ В СФЕРЕ
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ

РАЗРЕШЕНИЕ

НА ПРИМЕНЕНИЕ НОВОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ

ФС № 2011/ 271

от « 12 » сентября 2011г.

«Комбинированное лечение центрального рака легкого»

Разрешение выдано на имя: Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации (197022, Санкт-Петербург, ул. Л.Толстого, д.6/8).

Показания к использованию медицинской технологии:

- Гистологически или цитологически подтвержденный первичный рак легкого (bronха).
- Наличие визуализируемой при фибробронхоскопии опухолевой ткани в долеом или главном бронхе, или в дистальном отделе трахеи.
- Отсутствие отдаленных метастазов.
- Предполагаемая продолжительность жизни не менее 6 месяцев.
- Общее состояние больного менее 3-х баллов по шкале ECOG (Восточная Объединенная Онкологическая Группа).

Противопоказания к использованию медицинской технологии:

Абсолютные:

- Наличие отдаленных метастазов.
- Множественные метастазы в регионарных лимфатических узлах.
- Острый инфаркт миокарда, нарушение мозгового кровообращения.
- Сердечно-сосудистая недостаточность III степени.
- Дыхательная недостаточность III степени.