

# ЭНДОБРОНХИАЛЬНАЯ ХИРУРГИЯ И ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ РАННЕМ ЦЕНТРАЛЬНОМ РАКЕ ЛЕГКОГО

РУКОВОДИТЕЛЬ  
ОТДЕЛЕНИЯ ФИЗИЧЕСКИХ  
МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ  
И ЛЕЧЕНИЯ ФГУ «МНИОИ  
ИМ. П. А. ГЕРЦЕНА» ДОКТОР  
МЕДИЦИНСКИХ НАУК,  
ПРОФЕССОР  
Виктор Викторович  
Соколов



Мировой опыт последних десятилетий свидетельствует о значительной эволюции метода внутрипросветной эндобронхиальной хирургии при опухолях трахеи и бронхов. Этому способствовало совершенствование эндоскопической техники и создание нового поколения лазерной, электрохирургической и другой высокотехнологичной медицинской аппаратуры, адаптированной для выполнения прецизионных операций в просвете дыхательных путей.

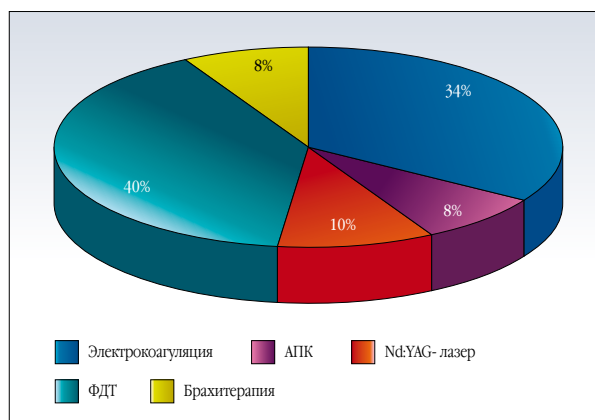
По данным мировой статистики, заболеваемость и смертность от рака легкого (РЛ) за последнее столетие многократно возросла. В США в год выявляется 70 тыс. больных РЛ, и лишь в 10–15% случаев болезнь диагностируется на ранней стадии. В России РЛ занимает 1-е место в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями и ежегодно диагностируется более чем у 66 тыс. пациентов.

Несмотря на совершенствование методов лечения, на протяжении нескольких 10-летий в мире сохраняется неутешительный прогноз для лиц, заболевших РЛ: менее 15% больных живут 5 и более лет после установления диагноза. По-прежнему отдаленные результаты при использовании различных методов лечения РЛ в значительной мере сохраняют зависимость от стадии опухолевого процесса на момент выявления заболевания. Наиболее благоприятными для излечения являются самые начальные стадии развития центрального ра-

ка легкого (ЦРЛ), когда еще нет метастазирования или его вероятность не высока. Повышение качества ранней диагностики ЦРЛ связано с широкомасштабным использованием программ скрининга, новыми молекулярными, генетическими биомаркерами и высокоинформативными методами уточняющей диагностики: цитологическим исследованием мокроты с использованием цитометрии и иммуноцитохимического анализа, низкодозной спиральной и позитрон-эмиссионной томографией легких, а также флуоресцентной бронхоскопией, возможности которой в выявлении скрытых форм предрака и раннего рака слизистой оболочки бронхов крайне высоки и, по данным большинства ученых, существенно превышают возможности других методов. Таким образом, новые технологии и совершенствование диагностических методов направлено на выявление бессимптомных, скрытых форм раннего рака легкого, вплоть до интраэпителиальных микроочагов.

История развития методов эндоскопической диагностики и лечения больных со скрытыми формами раннего ЦРЛ начинается с 1951 года, когда Джордж Папаниколау, основываясь на опыте диагностики раннего рака шейки матки, предложил цитологическое исследование мокроты в группах риска для выявления карциномы *in situ* слизистой оболочки бронхов. В 1967 году Пирсон разработал и впервые применил методику диагностической бронхоскопии для выявления скрытых очагов раннего рака бронхов после обнаружения в мокроте атипических клеток. В дальнейшем эндоскопическая аппаратура и методика диагностики были значительно усовершенствованы. В 1979 году Дойрон и Профио впервые применили метод флуоресцентной бронхоскопии с производным гематопорфирина, а в 1991 году Хинг и Лэм заложили основы аутофлуоресцентной и 5-ALA индуцированной флуоресцентной бронхоскопии, получивших развитие в работах Баумгартнера, Хауцингера и Като (1992, 2006 годы). Флуоресцентная бронхоскопия с экзогенными фотосенсибилизаторами (HPD, фотофрин II, фотогем, фотосенс, лазерфрин и др.) как метод ранней диагнос-

1



МЕТОДЫ ЭНДОБРОНХИАЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ РАННЕГО ЦРЛ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ В МНИОИ ИМ. П.А. ГЕРЦЕНА ЗА ПЕРИОД С 1985 ПО 2009 ГОД (119 ПАЦИЕНТОВ / 162 ОПУХОЛИ)

тики ЦРЛ не получила широкого распространения из-за замедленной кинетики выведения фотосенсибилизатора и длительной кожной фототоксичности.

В ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» применяется несколько методик эндоскопической флуоресцентной диагностики раннего ЦРЛ: аутофлуоресцентная бронхофиброскопия (D-Light/AF System, фирма Karl Storz GmbH, Германия); аутофлуоресцентная видеобронхоскопия (SAFE 3000, фирма Pentax, Япония); аласенс (5-ALA) индуцированная флуоресцентная бронхофиброскопия (D-Light/AF System, фирма Karl Storz GmbH, Германия); флуоресцентная бронхофиброскопия с радахлорином (D-Light/AF System, фирма Karl Storz GmbH, Германия); флуоресцентная бронхофиброскопия с фотогемом перед сеансом ФДТ (D-Light/AF System, фирма Karl Storz GmbH, Германия); локальная флуоресцентная спектроскопия в режиме аутофлуоресценции, с 5-ALA/PPIX, радахлорином, фотогемом, фотосенсом и другими экзогенными фотосенсибилизаторами (спектрально-флуоресцентная диагностическая установка «Спектр-Кластер», ИОФ РАН, Россия). Метод локальной флуоресцентной спектроскопии разработан совместно сотрудниками Института общей физики РАН (В.В. Смирнов, Н.Н. Булгакова, В.Э. Фабелинский) и применяется в ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» с 1992 года.

Для курабельной категории пациентов при раннем инвазивном ЦРЛ методом выбора остается хирургическая операция. Стандартом является лобэктомия, реже – билобэктомия и даже пневмонэктомия. В случаях ограничения функциональных резервов легких выполняется сублобарная резекция легкого, бронхопластическая операция, изучаются возможности видеоассистированной сегментэктомии.

При ЦРЛ стадии  $T_1N_0M_0$  стандартное хирургическое лечение дает шанс на излечение 70% пациентов, а 5-летняя выживаемость составляет 80%. При *carcinoma in situ* 5-летняя выживаемость увеличивается до 90%. По данным Сайто и соавторов (2001 год), при стандартном хирургическом лечении рентгено-негативного ЦРЛ специфическая для рака 5-летняя выживаемость составила 93,5%.

Однако далеко не всем пациентам с ранним ЦРЛ можно выполнить хирургическое лечение. По данным Роналда и соавторов (2002 год), около 20–50% пациентов с ранним ЦРЛ являются соматически неоперабельными и подвергаются ЛТ или не лечатся вообще. Джази и соавторы (2002 год) указывают, что из 551 больного ранним ЦРЛ в возрасте более 65 лет 17,4% признаны неоперабельными и им проводилась ЛТ или ХТ. Медиана выживаемости в хирургической группе составила 45,5 месяца, а в нехирургической группе – 12 месяцев.

К наиболее щадящим и перспективным методам лечения больных ранним ЦРЛ относятся различные варианты эндобронхиальной хирургии и терапии. Следует отметить, что эндоскопические методы позволяют удалить первичную опухоль и не предусматривают противоопухолевого воздействия на зону регионарного метастазирования. Это, по мнению ряда клиницистов-онкологов, ставит под сомнение радикальность данного вида лечения. Однако накапливаемый клинический опыт во многих странах мира, совершенствование методов диагностики и эндоскопического лечения указывают на то, что этот вид функционально-щадящего и органосохраняющего лечения все шире начинает использоваться в клинике и становится для пациентов с высоким риском хирургического лечения методом выбора.

Внутрипросветное эндобронхиальное лечение как альтернатива хирургической операции может быть применено при внутриэпителиальном раке бронха (стадия 0,  $T_0N_0M_0$ ). При раннем ЦРЛ стадии 1 ( $T_1N_0M_0$ ) эндоскопическое лечение может явиться методом выбора в тех случаях, когда невозможно выполнить открытую хирургическую операцию из-за преклонного возраста пациента с полиорганной недостаточностью, тяжелой сопутствующей патологией, функциональной неоперабельностью, первично-множественным характером опухолевого процесса.

Для эндобронхиального лечения разработано и применяется несколько методов удаления опухоли:

- 1) лазерная (Nd:YAG, Ho, Ar) термодеструкция;
- 2) криодеструкция;



- 3) высокочастотная электрокоагуляция;
- 4) аргоноплазменная коагуляция;
- 5) фотодинамическая терапия.

Метод ФДТ при раннем и местно распространенном ЦРЛ был впервые применен в США и Японии в 1978–1981 годах. С 1995 года метод ФДТ при ЦРЛ официально разрешен для широкого клинического применения в США (решение FDA и Национального ракового института США), Японии и ряде европейских стран. В настоящее время в мире накоплен опыт лечения раннего ЦРЛ методом ФДТ около 1500 больных. Наибольшим клиническим опытом располагают клиницисты в Японии, США, Англии, Швейцарии, Италии и России (ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена»). Полученные разными авторами результаты эндоскопического лечения больных с ранними формами ЦРЛ показали, что полной регрессии РЦРЛ удается добиться у 65–95% больных.

Основываясь на данных современных методов эндоскопической, лучевой и ультразвуковой диагностики, стало возможным установление с высокой достоверностью критериев раннего ЦРЛ. К настоящему времени детально разработаны критерии отбора больных ранним ЦРЛ для того или иного вида эндобронхиального лечения. К общим показаниям относятся:

- 1) плоскоклеточный тип рака;
- 2) рентгено- и эндоскопически негативный рак бронха или рак слизистой оболочки с небольшим эндобронхиальным компонентом, определяемым при эндоскопии, КТ и СКТ;
- 3) отсутствие (по данным эндосонографии) признаков опухолевой инвазии фиброзно-хрящевого слоя стенки бронха;
- 4) локализация опухоли в пределах трахеи и субсегментарных бронхов;
- 5) доступность опухоли для осмотра и лечебных манипуляций с помощью фибро- или видеоэндоскопа;
- 6) поверхностный тип роста опухоли размером до 1 см;
- 7) узелковый и полиповидный рост опухоли размером до 0,5 см;
- 8) отсутствие признаков увеличения регионарных лимфатических узлов;
- 9) функциональная неоперабельность и соматические ограничения;
- 10) метахронный второй, третий и т.д. ранний ЦРЛ.

Наиболее важным фактором, определяющим эффект эндобронхиального лечения, является наличие и отсутствие явных или скрытых метастазов в лимфатических узлах локально-регионарной зоны. Многочисленные морфологические исследования операционных препаратов выявили выраженную зависимость частоты метастазирования от размера и формы роста первичного неплоскоклеточного раннего ЦРЛ. По данным Нагамото (1989 год), при *carcinoma in situ* слизистой оболочки бронха ни в одном случае не было выявлено метастазов в удаленных лимфатических узлах. Не выявлено метастазов и при поверхностном микроинвазивном раке диаметром до 2 см. При опухолях слизистой оболочки бронха диаметром бо-

лее 2 см метастазы обнаружены в 24%. Нагамото, Саито, Сато и другие указывают, что за период с 1982 по 1991 год оперированы 19 больных с *carcinoma in situ* бронхов, и ни в одном наблюдении метастазы в лимфатических узлах не обнаружены. По данным Фуджимуре (1993 год), при морфологическом исследовании операционных препаратов 38 больных с поверхностным ранним ЦРЛ ни в одном случае не было выявлено метастазов в удаленных лимфатических узлах. Накамура (2001 год) считает, что при размере первичной опухоли до 8 мм метастазов нет, и можно рекомендовать эндобронхиальный вариант лечения. На зависимость глубины опухолевой инвазии от формы роста и размера раннего рака бронха указывает Правин (2003 год). Так, при размере поверхностной формы РЦРЛ до 1 см вероятность инвазии фиброзно-хрящевое слоя не превышает 5%, а при узелковом и полиповидном типе опухоли достигает 18–27%.

При выборе внутрипросветного эндобронхиального метода лечения важным является наличие эндоскопической семиотики, характерной для ранних форм центрального рака легкого: скрытые (не видимые при стандартной бронхоскопии) очаги рака; локальное утолщение и зернистость слизистой оболочки бронха; узелковая или полиповидная форма опухоли. По мнению большинства исследователей, даже для очень опытного врача-бронхолога остается затруднительным установление границ преинвазивного и раннего микроинвазивного рака бронха. Правильный диагноз раннего ЦРЛ, по данным бронхоскопии, удается установить в 74% наблюдений.

По данным ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена», из 162 диагностированных очагов раннего ЦРЛ характерными локализациями опухоли в группах риска были: трахея и главные бронхи – 3%; долевые бронхи – 14%; сегментарные – 65%; субсегментарные – 18%. Опухоль локализовалась на стенке бронха у 23%; на гребне межбронхиальной шпоры – у 77% больных. Значительных различий в частоте поражения правого и левого легкого не выявлено (56,8 и 43,2% соответственно). Чаще ранний рак поражал слизистую оболочку бронхов верхних долей и верхушечных сегментов нижних долей обоих легких (69%).

За 25-летний период в МНИОИ им. П.А. Герцена накоплен самый большой в России клинический опыт эндобронхиального лечения при раннем ЦРЛ: у 119 больных выполнено эндоскопическое удаление 162 опухолей трахеобронхиального дерева.

Первый опыт эндобронхиальной хирургии при раннем ЦРЛ нами накоплен в 1984–1993 годах, когда у 73 инкурабельных больных для удаления раннего ЦРЛ (91 опухоль) были использованы высокочастотная электрокоагуляция и Nd:YAG-лазерная термодеструкция (рис. 1). Полная регрессия опухоли достигнута в 89%. Сроки наблюдения – до 8 лет. В первые три года наблюдения рецидив ЦРЛ диагностирован в 17% наблюдений, а у 21% больных выявлен второй, третий или четвертый метахронный ранний ЦРЛ с поражением бронхов другой доли или другого легкого.

За период с 1992 по 2008 год в ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» для лечения больных ранним ЦРЛ был при-



менен метод ФДТ 46 больным (71 опухоль). В 100% наблюдений был плоскоклеточный тип рака. По данным стандартного рентгенологического исследования, все опухоли были рентгенонегативными и выявлены только во время фибро- или видеобронхоскопии или флуоресцентной бронхоскопии. В процессе уточнения распространенности опухолевого процесса при КТ или спиральной КТ легких утолщение стенки пораженного опухолью бронха определено в 5 случаях, что составило 7%. По данным КТ и УЗИ в группе, отобранной для ФДТ, ни в одном случае не выявлено увеличение регионарных лимфатических узлов и признаков отдаленного метастазирования.

В главном бронхе опухоль локализовалась в 9, долевым – в 11, сегментарном – в 44, в субсегментарном – в 7 наблюдениях. Ранний рак бронха был единственной опухолью у 15, второй или третьей синхронной или метастатической опухолью у 31 больного (56 опухолей). В 59 случаях опухоль имела поверхностный, в 8 – узелковый, в 4 – полиповидный тип роста. В 81% случаев ранний ЦРЛ локализовался в области межбронхиальной шпоры. Размер опухоли слизистой оболочки бронха (по плоскости) колебался от 0,5 до 2,5 см и в среднем составил 0,9 см.

У данной группы больных чувствительность метода флуоресцентной диагностики составила 96,5%, специфичность – 89,7%. Скрытые очаги рака диагностированы у 12,9%, скрытые очаги дисплазии бронхиального эпителия I–III степени – у 6,5% больных.

ФДТ раннего ЦРЛ у 31 из 46 больных (67,4%) была выполнена в связи с невозможностью хирургического лечения из-за функциональной неоперабельности, тяжелой сопутствующей патологии или преклонного возраста. У одного больного ФДТ раннего ЦРЛ была выполнена как предоперационный этап лечения, а у двух больных с *carcinoma in situ* и микроинвазивным раком метод ФДТ применен как альтернатива хирургическому лечению. ФДТ с препаратом фотогом была выполнена у 24, с фотосенсом – у 10, с радахлорином – у 12 больных. У 4 из 24 больных при ФДТ одновременно с фотогомом был использован препарат аласенс.

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, УЗИ 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 ЦРЛ 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 ЦРЛ 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% (один больной).

При узелковом и полиповидном типе опухоли и размере:

– до 0,5 см ПР ЦРЛ 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; 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 метастатической злокачественной опухоли легкого или другого органа, один больной умер от острой сердечной недостаточности и один – от прогрессирования цирроза печени.

Таким образом, в группе больных ранним ЦРЛ 5-летняя выживаемость составила 50 +/- 12%. Сроки наблюдения – до 8 лет, медиана выживаемости – 5,5 года.

Из осложнений эндоскопического лечения у 119 больных с ранним ЦРЛ следует отметить развитие рубцового стеноза бронха у 3, обструктивного пневмонита – у 2 пациентов. Один больной с ХОБЛ и первично-множественным раком обоих легких (три метастатические опухоли – состояние после лобэктомии верхней доли правого легкого, эндоскопической операции и ЛТ раннего ЦРЛ верхней доли левого легкого) умер от острой сердечной недостаточности на третьи сутки после ФДТ третьей опухоли, локализуемой в левом главном бронхе.

Развитие и совершенствование высокоточных спектрально-оптических, флуоресцентных и лазерных технологий в медицине значительно повышает возможность выявления центрального рака легкого на самых начальных стадиях развития, что делает возможным выполнение органосохраняющего и функционально-щадящего эндоскопического лечения в данной группе больных.

Таким образом, благодаря внедрению в клинику новых высокотехнологичных методов диагностики ЦРЛ создана материальная база для качественного изменения программ обследования и выявления скрытых очагов облигатного предрака, преинвазивного и микроинвазивного рака бронхов на стадии их бессимптомного развития или протекающих под маской хронического заболевания легких.

Повышение качества ранней диагностики ЦРЛ, особенно в группе лиц пожилого возраста, способствует внедрению и более широкому применению эндобронхиальной фотодинамической терапии как наиболее щадящего вида лечения, позволяющего добиться излечения или увеличения продолжительности жизни пациентов как с единичными, так и с множественными опухолями бронхов.